

Aus der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Hinnerk Wulf
des Fachbereichs Medizin der Philipps - Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum
Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg



**Patientenkontrollierte Analgesie zur Behandlung
postoperativer Schmerzen:
Herausforderungen und Innovationen**

*Erstellen eines Anforderungsprofils an die Patientenkontrollierte Analgesie;
Literaturrecherche zum Thema Patientenkontrollierte Analgesie;
Prozesskostenanalyse am Beispiel eines iontophoretischen
Patienten-Aktivierten Transdermalen Systems*

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps - Universität Marburg
vorgelegt von

Luisa Kahl aus Mainz

Marburg 2011

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps - Universität Marburg am: 19.12.2011
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Rothmund
Referent: Herr Prof. Dr. med. Leopold Eberhart
Korreferent: Frau Prof. Dr. med. Annette Becker

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
1.1	Einführung in die Thematik.....	4
1.2	Fragestellung.....	12
1.2.1	Erstellen eines Anforderungsprofils für die PCA.....	12
1.2.2	Überblick über etablierte und neue Formen der PCA	12
1.2.3	Ökonomische Aspekte der PCA am Beispiel der iontophoretischen transdermalen patientenkontrollierten Analgesie	13
2	Methodik.....	14
2.1	Erstellen eines Anforderungsprofils für die PCA	14
2.2	Literaturrecherche	17
2.3	Prozesskostenanalyse	20
3	Ergebnisse	28
3.1	Anforderungsprofil für die Patientenkontrollierte Analgesie	28
3.2	Literaturrecherche	33
3.2.1	Invasive PCA-Verfahren	33
3.2.1.1	Intravenöse Patientenkontrollierte Analgesie	33
3.2.1.1.1	Aufbau und Anwendung.....	33
3.2.1.1.2	Wirksamkeit.....	40
3.2.1.1.3	Nebenwirkungen und Komplikationen.....	41
3.2.1.2	Epidurale Patientenkontrollierte Analgesie	43
3.2.1.2.1	Aufbau und Anwendung.....	43
3.2.1.2.2	Wirksamkeit.....	47
3.2.1.2.3	Nebenwirkungen und Komplikationen.....	48
3.2.1.3	Regionale Patientenkontrollierte Analgesie	49
3.2.1.3.1	Perineurale PCRA.....	50
3.2.1.3.1.1	Aufbau und Anwendung.....	50
3.2.1.3.1.2	Wirksamkeit.....	52
3.2.1.3.1.3	Nebenwirkungen und Komplikationen.....	53
3.2.1.3.2	Intraartikuläre PCRA	54
3.2.1.3.3	Inzisionale PCRA.....	55
3.2.2	Nicht-invasive PCA-Verfahren.....	58
3.2.2.1	Iontophoretisches Patientenaktiviertes Transdermales System	58
3.2.2.1.1	Aufbau und Anwendung.....	58
3.2.2.1.2	Wirksamkeit.....	63

3.2.2.1.3	Nebenwirkungen und Komplikationen.....	65
3.2.2.1.4	Aktuelle Entwicklung	65
3.2.2.2	Orale Patientenkontrollierte Analgesie	66
3.2.2.2.1	Aufbau und Anwendung.....	66
3.2.2.2.2	Wirksamkeit.....	69
3.2.2.2.3	Nebenwirkungen und Komplikationen.....	69
3.2.2.3	Orale Transmukosale Patientenkontrollierte Analgesie	70
3.2.2.3.1	Aufbau und Anwendung.....	70
3.2.2.3.1.1	Oral-transmukosales Fentanylcitrat	70
3.2.2.3.1.2	Fentanyl Buccaltablette	71
3.2.2.3.2	Wirksamkeit.....	72
3.2.2.3.2.1	Orales transmukosales Fentanylcitrat	72
3.2.2.3.2.2	Fentanyl Buccaltablette	73
3.2.2.3.3	Nebenwirkungen und Komplikationen.....	73
3.2.2.4	Intranasale Patientenkontrollierte Analgesie	74
3.2.2.4.1	Aufbau und Anwendung.....	74
3.2.2.4.2	Wirksamkeit.....	76
3.2.2.4.3	Nebenwirkungen und Komplikationen.....	77
3.2.2.5	Transpulmonale Patientenkontrollierte Analgesie	78
3.3	Prozesskostenanalyse	80
3.4	Synthese.....	83
4	Diskussion.....	89
4.1	Diskussion der Methoden.....	89
4.1.1	Anforderungsprofil.....	89
4.1.2	Literaturrecherche	90
4.1.3	Prozesskostenanalyse der postoperativen Schmerztherapie mit dem iPATS	91
4.2	Patientenkontrollierte Analgesie.....	93
4.2.1	Versorgungsstrukturen	93
4.2.2	Patienteneigenschaften	94
4.2.3	Invasive PCA-Verfahren	95
4.2.4	Nicht-invasive PCA-Verfahren.....	102
4.3	Prozesskostenanalyse	110
4.4	Fazit.....	113
5	Zusammenfassung	114
5.1	Deutsche Zusammenfassung.....	114
5.2	Englische Zusammenfassung (Summary)	117

6 Literaturverzeichnis	119
7 Abbildungsverzeichnis.....	133
8 Tabellenverzeichnis.....	135
9 Glossar.....	137
10 Anhang	139
10.1 Sequenzerhebungsbögen	139
11 Verzeichnis der akademischen Lehrer.....	142
12 Danksagung	143

1 Einleitung

1.1 Einführung in die Thematik

Nach einer Operation ist eine effiziente Schmerztherapie für die Patienten von höchster Priorität. Die Angst vor den Operationsschmerzen ist bei den meisten sogar größer als vor der Narkose (Jage et al. 2005). Dennoch werden postoperative Schmerzen heute oft nicht adäquat behandelt. Laut einer Umfrage in den U.S.A. 2003 berichten 80% der Patienten nach chirurgischen Eingriffen Schmerzen zu empfinden, wobei 86% dieser Patienten unter mäßigen bis starken oder sogar extremen Schmerzen leiden (Apfelbaum et al. 2003).

Postoperative Schmerzen können weitreichende negative Einflüsse auf die Gesundheit haben. Hierzu gehört, dass die Vitalkapazität der Lunge, sowie die alveoläre Ventilation schmerzbedingt vermindert werden können, wodurch das Entstehen von Pneumonien begünstigt werden kann. Tachykardien, Hypertension, myokardiale Ischämien und myokardiale Infarkte, die durch die Erhöhung des Sympathikotonus begünstigt werden, können schwerwiegende Auswirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem darstellen. Des Weiteren können Schlafstörungen auftreten und es kann sich eine Chronifizierung der postoperativen Schmerzen entwickeln. Durch diese Faktoren kann die gesamte Lebensqualität erheblich gemindert werden (Breivik 1998; Carr & Goudas 1999).

Neben Benommenheit und Übelkeit stellen Schmerzen einen der häufigsten Gründe für eine Verlängerung des Klinikaufenthaltes dar (Vadivelu et al. 2010). Dies und die Behandlung der durch Schmerzen verursachten gesundheitlichen Folgen können wesentliche wirtschaftliche Faktoren darstellen, die die Kosten einer suffizienten postoperativen Schmerztherapie weit überschreiten (Filos & Lehmann 1999).

Die Fortschritte in der Effektivität und Sicherheit der zur Verfügung stehenden Schmerzmedikamente und deren Applikationsformen sind dagegen unumstritten (Stamer et al. 2002). Die Gründe für das Missverhältnis zwischen gut erforschten Methoden und einer unzureichenden Schmerztherapie sind komplex. Ursächlich hierfür kann angenommen werden, dass die meist eingesetzten Schmerzmittel für die postoperative Schmerztherapie Opioide sind. Sowohl bei der Bevölkerung als auch bei

Medizinern existieren Ängste vor Opioidabhängigkeit und Überdosierung (Jones 1987; Viscusi 2008). Es bestehen weiterhin Befürchtungen mit einer aggressiven Schmerztherapie die Patienten übermäßig zu sedieren, vor allem auf der Allgemeinstation, wenn kein ausreichendes Monitoring vorhanden ist. Auch mangelnde Zeit beim Personal, fehlende Kommunikation sowie unterschiedliche Einschätzung des Schmerzniveaus von Patienten- bzw. ärztlicher Seite können zu ungenügender Analgesie führen (Viscusi 2008).

Des Weiteren kann die vorbestehende Überzeugung der Patienten, dass Schmerzen ein unausweichlicher Bestandteil einer Operation seien zu ungenügender Schmerzmittelnachfrage führen (Viscusi & Schechter 2006). Manche Patienten möchten Ärzte und Pflegepersonal zudem nicht zu sehr in Anspruch nehmen und machen sich daher trotz ungenügender Schmerztherapie nicht bemerkbar (Dallison 1991).

Rechtliche Aspekte

Die Bekämpfung von Schmerzen stellt eine wesentliche ärztliche Pflicht dar (Pschowski & Motsch 2008). Sie ist nicht nur eine moralische, sondern auch eine berufsrechtliche Pflicht, deren Missachtung sowohl straf- als auch zivil- und berufsrechtlich verfolgt werden kann. Dies begründet sich zum einen in §1 Abs. 2 der ärztlichen Berufsordnung, welcher aussagt, die Aufgabe des Arztes/der Ärztin sei „Schmerzen zu lindern“, zum anderen im Anspruch des Patienten auf eine Behandlung in Facharztqualität (BGH 1982). Dies bedeutet, dass der Patient Anspruch auf einen allgemeinen Qualitätsstandard hinsichtlich der Schmerztherapie hat und hierbei das subjektive Empfinden des Patienten sowie die gemeinhin übliche beste Therapie maßgebend sind. Daher ist jeder Arzt verpflichtet sich auf dem Gebiet der Schmerztherapie umfassend weiterzubilden (Ulsenheimer 1997).

Es muss somit Ziel sein, die Schmerztherapie so effizient wie möglich zu gestalten und das Missverhältnis zwischen gut erforschten Methoden und Medikamenten und weiterhin bestehender insuffizienter Schmerzbehandlung im Stationsalltag abzubauen.

Postoperative Schmerztherapie

Die Pharmakotherapie postoperativer Schmerzen sollte dem individuellen Schmerzempfinden des Patienten angepasst sein und nach WHO-Stufen Schema erfolgen (siehe Abb. 1). Es ist sinnvoll, diese Therapie individuell auf die Bedürfnisse des Patienten anzupassen (AWMF 2007).

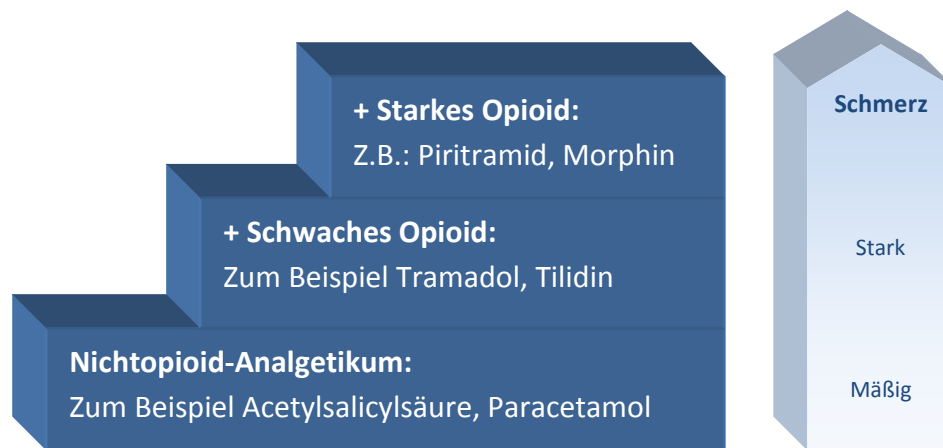


Abbildung 1: WHO Stufen-Schema für die Schmerztherapie

Bei geringen bis mäßig starken postoperativen Schmerzen ist die Behandlung mit einer Basisanalgesie meist ausreichend. Diese umfasst eine regelmäßige Gabe von Nichtopioiden wie Paracetamol, klassischen nichtsteroidalen antiinflammatorischen Analgetika wie Acetylsalicylsäure und Ibuprofen, selektiven COX-2-Hemmern oder Metamizol. Gelegentliche Schmerzspitzen können mit Opioiden wie Tramadol oder Piritramid bekämpft werden.

Nach großen Eingriffen sind Schmerzen jedoch allein mit der Basisanalgesie nicht behandelbar und es sollte in solchen Fällen zusätzlich auf die Verfahren der „speziellen Analgesie“ zurückgegriffen werden. Diese umfasst eine zusätzliche Behandlung mit Opioiden verschiedener Wirkstärken, die kontinuierlich, intermittierend oder patientengesteuert erfolgen kann. Nicht-Opioide sollten weiterhin stufengerecht in festen Zeitabständen verabreicht werden (Jage et al. 2005).

Die Art der Applikation sollte sich nach der Schmerzstärke richten. Leichte Schmerzen sollten wenn möglich durch orale Gabe behandelt werden. Limitation hierfür sind

vorbestehende Übelkeit, Erbrechen und verminderte gastrointestinale Motilität zum Beispiel nach großen Darmeingriffen. Alternativ ist eine rektale oder subkutane Gabe möglich. Bei mittelstarken bis starken Schmerzen kann auf die intravenöse Injektion von Opioiden oder verschiedene invasive und nichtinvasive Verfahren zurückgegriffen werden (AWMF 2007). Diese sollen im Folgenden genauer beschrieben werden.

Patientenkontrollierte Analgesie

Ein Konzept zur Behandlung von mittleren bis starken postoperativen Schmerzen ist die Patientenkontrollierte Analgesie (PCA). Im Allgemeinen versteht man darunter die intravenösen PCA, da diese die bekannteste und traditionelle Form der PCA ist. Sie gehört zu den empfohlenen Techniken der postoperativen Schmerzbehandlung (AWMF 2007) und wird laut einer Umfrage von 75% der anästhesiologischen Kliniken in Deutschland als Analgesieverfahren angeboten (Stamer et al. 2002).

Die PCA ist vielmehr auch ein Konzept, welches dem Patienten erlaubt, seine Schmerztherapie zum Teil selbst zu gestalten. Im Prinzip kann jedes Analgetikum und jede Anwendungsmethode als PCA betrachtet werden, wenn dem Patient das Schmerzmittel unmittelbar auf dessen Verlangen und in effizienter Weise appliziert wird (Grass 2005).

Schmerz ist ein sehr subjektives Phänomen, nur der Patient selbst kann beurteilen, wie stark seine Schmerzen sind und wie viel Schmerz er ertragen kann bzw. er zu ertragen bereit ist. Bei der PCA kann der Patient sobald er Schmerzen empfindet, selbst entscheiden, ob er eine analgetische Therapie einleitet. Dies kann über eine i.v. PCA erfolgen, bei der die Analgetikagabe intravenös über einen Knopfdruck erfolgt oder zum Beispiel auch oral, indem er eine Tablette schluckt. Das Prinzip besteht darin, dem Patienten die Entscheidung über den Zeitpunkt und die Häufigkeit der Administration selbst zu überlassen. Die Patienten sind somit unabhängiger vom Pflegepersonal und haben ihre Analgesie im wahrsten Sinne des Wortes selbst in der Hand. Dies kann ihnen die Angst vor postoperativen Schmerzen nehmen und helfen, Stress in der postoperativen Phase zu vermindern (Ballantyne et al. 1993).

Eine Aufgabe der PCA ist es, der Selbstadministration durch den Patienten einen Rahmen zu geben, um sie sicherer zu gestalten. Dies geschieht zum Beispiel mit Hilfe von Maximaldosen über einen bestimmten Zeitraum (Grass 2005). Überdosierungen und Missbrauch können so vermieden werden.

Ein anderes Ziel der PCA ist die Verringerung der analgetischen Lücke (Viscusi 2008). Diese entsteht immer dann, wenn die Wirkung einer Bolusgabe eines Schmerzmittels nachlässt und die nächste Bolusgabe noch nicht erfolgt ist. Kann der Patient die Bolusgabe selbst steuern, verringert dies das Entstehen analgetischer Lücken nachweislich (Panchal et al. 2007). Anders als auf der Intensivstation oder im Aufwachraum ist auf den Allgemeinstationen meist nicht genügend Personal verfügbar, um sofort auf den Wunsch des Patienten nach einer Analgetikagabe zu reagieren. So entsteht oft eine zeitliche Verzögerung bis zur Schmerzmittelgabe in der der Patient Schmerzen leiden muss. Die PCA hilft dabei, dies zu vermeiden, da viele Arbeitsschritte wegfallen, die bei einer konventionellen personalabhängigen Analgesie benötigt werden (siehe Abb.2).

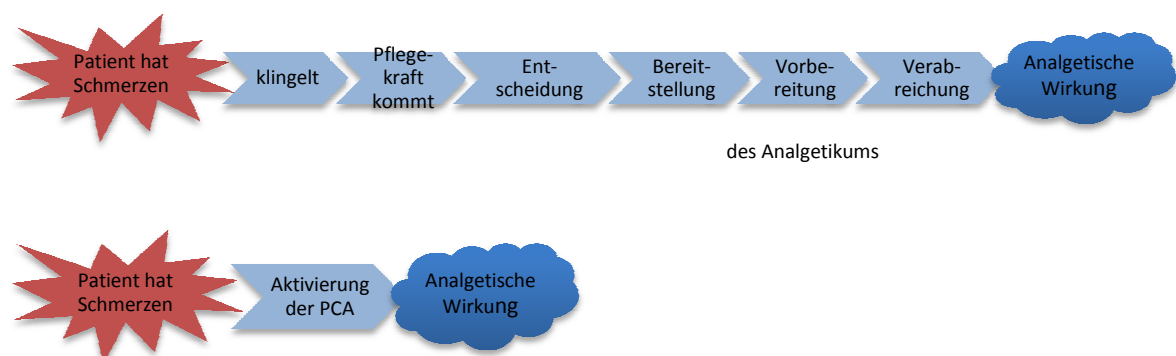


Abbildung 2: Verringerung der Prozessschritte bis zur Analgesie durch PCA. Vergleich konventioneller Analgesie (oben) gegenüber der PCA (unten).

Hat die Analgetikakonzentration im Blut ein gewisses Niveau erreicht und ist eine dementsprechende Schmerzlinderung eingetreten, ist davon auszugehen, dass der Patient keine weitere Schmerzmedikation einfordert. Eine unnötige Überdosierung kann so vermieden werden. Somit kann der Patient besonders vor der gefährlichen Opioid-Nebenwirkung Atemdepression geschützt werden.

Die Entwicklung der PCA

Bis in die späten 70er Jahre war es üblich, postoperative Schmerzen mit Hilfe von intramuskulär verabreichten Opioiden bei Bedarf (pro re nata) zu bekämpfen. 1963 wurde von B. Roe erstmals gezeigt, dass kleine Dosen intravenös applizierte Opioide eine effektivere Schmerzbekämpfung ermöglichen (Grass 2005). P.H. Sechzer evaluierte 1968 die analgetische Wirkung kleiner i.v. Opioid-Dosen, die auf Patientenverlangen zunächst durch das Pflegepersonal und 1971 dann durch eine Maschine appliziert wurden. Sein Interesse bestand zunächst darin, ein psychologisches Instrument zur objektiven Erfassung und Messung von Schmerzintensitäten zu entwickeln. Je öfter der Patient die Maschine bedient, desto stärker sei der Schmerz, mutmaßte er (Sechzer 1990). Dieser Ansatz wurde jedoch kaum weiter verfolgt. Zur etwa gleichen Zeit entwickelten J.S. Scott of Leeds ein System, welches Patienten durch einen Schnellspannhebel ermöglichte, den Durchfluss der i.v. applizierten Tropfen zu steuern. Die Forschungsgruppe um W.H. Forrest entwickelte 1970 den kommerziell hergestellten „Demand Dropmaster“. Verschiedene weitere Prototypen von PCA-Pumpen wurden entwickelt, darunter auch von M. Keeri-Szanto das Gerät „Demanalg“, welches mit einer Sperrzeit zwischen zwei getätigten Anforderungen arbeitete (Sechzer 1990). 1976 war schließlich die erste PCA-Pumpe kommerziell erwerblich (Grass 2005). Im deutschsprachigen Raum blieb die PCA bis in die 80er Jahre ein Außenseiterverfahren (Suttman et al. 1988). Die Entwicklung von Mikroprozessoren führte zu einer rapiden Entwicklung in der Technologie von programmierbaren Pumpen. Bis heute wurden diese technisch erheblich weiterentwickelt. Handhabbarkeit, Programmierbarkeit, Tragbarkeit sowie andere Faktoren konnten bis zum gegenwertigen Zeitpunkt wesentliche verbessert werden. Heute ist die PCA der Goldstandard der postoperativen Schmerztherapie (Grass 2005).

Das pharmakologische Prinzip der PCA

Der Zusammenhang zwischen Plasma-Opioid-Konzentration und Schmerzempfinden lässt sich als eine Kurve beschreiben. Diese besitzt zwei Wendepunkte. Die maximale Konzentration, die noch mit starken Schmerzen einhergeht „maximum concentration associated with pain“ (MCP) und die kleinste Konzentration, bei der eine effektive

Schmerzreduktion stattfindet „minimum effective analgesic concentration“(MEAC). Wie in Abb.3 ersichtlich kann eine kleine Erhöhung der Opioid-Dosis einen großen Einfluss auf die Schmerzreduktion haben, da die Dosis-Wirkungs-Kurve für Opiode sehr steil verläuft.

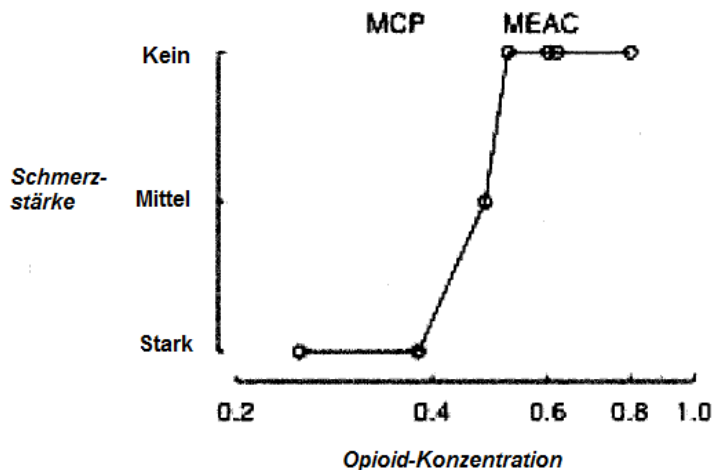


Abbildung 3: Verhältnis der Plasma-Opioidkonzentration zur Schmerzstärke. Man beachte den starken Anstieg der Analgesie bei nur geringer Änderung der Opioidkonzentration. Grafik adaptiert nach Grass (Grass 2005).

Die MEAC schwankt interindividuell sehr erheblich, so dass die Opioid-Dosis individuell angepasst werden sollte. Interessant ist, dass die Steigung der Dosis-Wirkungs-Kurve jedoch immer ungefähr gleich und lediglich nach rechts oder links auf der Dosis-Achse verschoben ist. Des Weiteren bestehen auch eine intraindividuelle Variationsbreite, d.h. ein Patient kann zum Beispiel zu verschiedenen Tageszeiten unterschiedliche Werte aufweisen (Austin, Stapleton & Mather 1980b). Es reicht also nicht aus, die pharmakokinetischen Variablen eines Analgetikums zu kennen, um die notwendige Dosis abzuschätzen (Dahlström et al. 1982; Tamsen et al. 1982). Auch der Einfluss psychologischer Faktoren wie Neurotizismus, Extraversion und soziale Erwünschtheit auf die Schmerzkurven wird ebenso diskutiert wie der Einfluss von Bauchumfang, Körpergewicht und Alter der Patienten. Eine exakte Voraussage der MEAC ist jedoch auch mit diesen Faktoren kaum möglich (Austin, Stapleton & Mather 1980b).

Man kann demzufolge davon ausgehen, dass sowohl eine individuelle Dosis als auch eine konstante Plasmakonzentration benötigt werden, um eine optimale Analgesie zu

erreichen (Austin, Stapleton & Mather 1980a). Diese Bedingungen sind mit Hilfe von i.m. Injektionen kaum herzustellen, diese müssten in sehr kurzen Zeitabständen erfolgen, auf das individuelle Schmerzniveau des Patienten abgestimmt sein und folglich übermäßig viele Personalressourcen beanspruchen. Zudem sind die Plasmakonzentrationspiegel bei i.m. Applikation sehr schlecht steuerbar. K.L. Austin zeigte 1980 in einer Studie zur Pharmakokinetik, dass intramuskuläre Injektionen zu stark schwankenden Blutkonzentrationen von Opioiden führen (Austin, Stapleton & Mather 1980a). Abb.3 zeigt schematisch die Schwankungen der Plasmakonzentration eines Analgetikums im Vergleich der i.v. PCA zu intermittierenden Bolusgaben wie zum Beispiel i.m. Injektionen. Es wird erkennbar, dass bei den i.m. Injektionen Phasen einer zu niedrigen Plasmakonzentration mit daraus resultierenden Schmerzen und andererseits Phasen einer übermäßigen Dosierung auftreten. Bei Überdosierung steigt die Gefahr der Sedierung und Atemdepression (Grass 2005). Bei jeder anderen Applikationsform der Analgesie, die nicht durch den Patienten selbst, in kleinen Zeitabständen getätigt werden kann, sondern durch Pflegepersonal oder ärztliches Personal in größeren Zeitabständen erfolgen muss, sei es oral, intravenös oder subkutan, ergeben sich ähnliche Probleme wie bei der i.m. Administration.

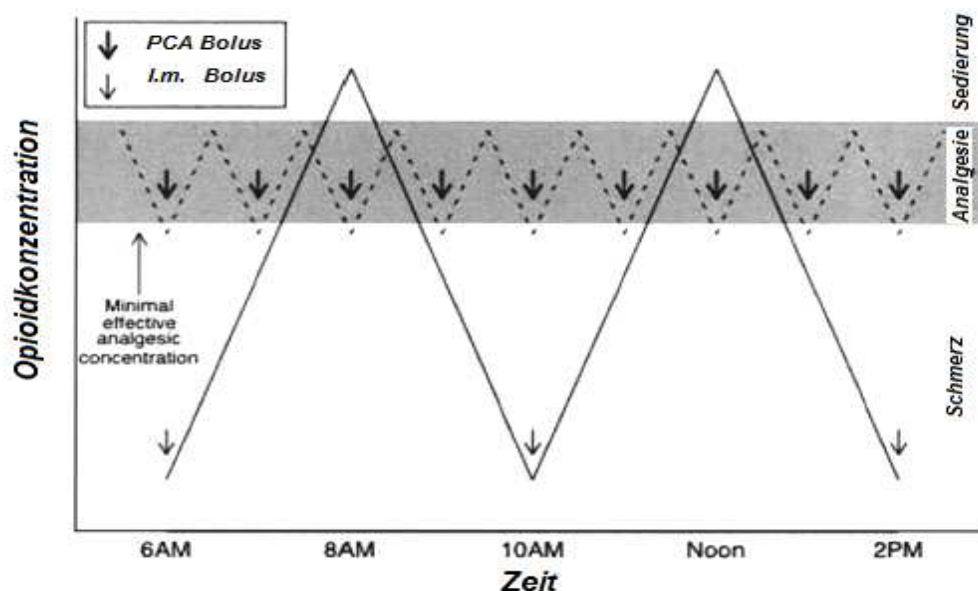


Abbildung 4: Vergleich der Plasmaopioidspiegel bei intermittierender Bolusgabe durch das Pflegepersonal und der Gabe von regelmäßigen kleinen PCA Boli. Der graue Bereich stellt die angestrebte Opioidkonzentration dar. Grafik adaptiert nach Grass (Grass 2005).

1.2 Fragestellung

Bei neuen Therapien spielt nicht nur die Effizienz der Behandlung, in diesem Fall eine möglichst gute analgetische Wirkung, im Vergleich zu bereits vorhandene Therapien eine Rolle, sondern es muss das Zusammenspiel vieler verschiedener Faktoren beachtet werden, um ein abschließendes Urteil über die Güte einer Therapiemethode fällen zu können.

Diese Arbeit soll zeigen, wie vielseitig und komplex es sein kann, zu beurteilen, ob ein Therapie-Verfahren besser als ein anderes und welches das möglich Beste in einer gegebenen Behandlungssituation ist.

1.2.1 Erstellen eines Anforderungsprofils für die PCA

Zur Validierung bereits vorhandener Verfahren der PCA soll ein Anforderungsprofil erstellt werden.

Jedes Verfahren bringt bestimmte Vor- und Nachteile mit sich. Kein Verfahren kann allen Anforderungen gerecht werden. Um ein umfassendes Urteil über eine PCA-Methode fällen zu können, muss man zunächst wissen, welchen Anforderungen die Therapie überhaupt gerecht werden muss. In diesem Teil der Arbeit soll erarbeitet werden, was moderne PCA-Verfahren leisten und welche Faktoren erfüllt sein müssen, damit sie besonders einfach, günstig und sicher Schmerzfreiheit gewährleisten können.

1.2.2 Überblick über etablierte und neue Formen der PCA

Die Patientenkontrollierte Analgesie ist als modernes Therapieverfahren einem ständigen Wandel unterlegen. Neue Verfahren, neue Medikamente und die wachsende Beachtung pharmakoökonomischer Aspekte führen dazu, dass sich immer neue Herausforderungen ergeben. Mit steigender Anzahl von möglichen Optionen fällt es zunehmend schwerer, den Überblick über Vor- und Nachteile einzelner Verfahren zu behalten.

Mithilfe einer Literaturrecherche soll in dieser Arbeit ein Überblick über etablierte und neue Formen der PCA gegeben werden. Einzelnen Methoden mit Anwendung, Wirksamkeit, Nebenwirkungen und Komplikationen sollen beschrieben werden, um

die Stärken und Schwächen der verschiedenen Verfahren aufzuzeigen und anschließend deren Relevanz im klinischen Alltag zu diskutieren.

Es soll gezeigt werden, welche Verbesserungen durch neue und weniger etablierte Verfahren erreicht werden können und wo die Therapiemöglichkeiten an ihre Grenzen stoßen.

1.2.3 Ökonomische Aspekte der PCA am Beispiel der iontophoretischen transdermalen patientenkontrollierten Analgesie

Einer der relevanten Aspekte patientenkontrollierter Analgesie ist der Kostenfaktor. Dabei machen Kosten für Material und Medikamente nur einen Teil der Gesamtkosten der PCA aus. Besonders die Personalkosten in Abhängigkeit von den Personalbindungszeiten spielen hier eine große Rolle. Mit Hilfe einer Prozesskostenanalyse des iPATS sollen die Gesamtprozesskosten einer PCA-Methode näher betrachtet werden.

2 Methodik

2.1 Erstellen eines Anforderungsprofils für die PCA

Qualitative Interviews als Methode der empirischen Sozialforschung stellen heute zunehmend auch eine Methode in der naturwissenschaftlichen Forschung dar.

Mithilfe von qualitativen Interviews mit Mitarbeitern der anästhesiologischen Abteilung der Universitätsklinik Marburg konnten die wichtigsten Anforderungen an die Patientenkontrollierte Analgesie ermittelt werden.

Das Experteninterview

Qualitative Interviews erfolgen in mündlich-persönlicher Form. Sie sind nicht-standardisiert, denn sie werden situativ angepasst und somit ist eine Vorformulierung nicht angemessen. Es werden ausschließlich offene Fragen gestellt und versucht somit den Charakter eines Alltagsgesprächs zu generieren. Durch Vermeidung vorab formulierter Konzepte soll im Gegensatz zum standardisierten Interview eine Prädetermination durch den Untersucher vermieden werden (Lamnek 2005). Es eignet sich im vorliegenden Fall, da möglichst viele Faktoren, die für die PCA relevant sind gesammelt werden sollen. Dies ist vermutlich am besten durch freies Assoziieren im Gespräch umsetzbar. Ein standardisiertes Interview würde hier die subjektive Sicht des Befragten auf das Thema ausblenden, sie ist jedoch gefragt um ein möglichst umfassendes Bild zu generieren.

Eine Form des qualitativen Interviews ist das Experteninterview.

Hierbei werden Experten Fragen vorgelegt, die sie in ihrer Fachterminologie beantworten können. Ein Interviewleitfaden kann dem Gespräch eine Richtung geben, gibt aber keine strengen Antwortkategorien vor, wie es bei strukturierten Fragebögen der Fall wäre.

Es besteht keine einheitliche Definition darüber, wer ein Experte ist. Experten können als Personen definiert werden, welche eine spezielle Ausbildung besitzen oder eine bestimmte Stellung in einer Institution innehaben. Man kann aber auch die Kompetenz einer Person als Voraussetzung ihres Expertenstatus verstehen, wie in der Psychologie

üblich. Die Person verfügt über spezielles Wissen zu einem bestimmten Sachverhalt und hat sich entsprechende Fertigkeiten angeeignet (Mieg & Näf 2005).

Expertenkompetenz ist strikt bereichsabhängig, nicht abhängig von gewissen Generalfähigkeiten wie Intelligenz und Gedächtnis und beruht auf langjähriger Erfahrung. Für ein Experteninterview muss auch der Interviewer eine gewisse Fachkompetenz mitbringen und sich mithilfe einer Literaturrecherche auf die Thematik vorbereitet haben (Mieg & Näf 2005).

Der Interviewleitfaden enthält die zentralen Fragen, die das Interview beantworten soll. Somit ist die Reproduzierbarkeit des Interviews bei der Befragung mehrerer Experten gewährleistet und es wird außerdem sichergestellt, dass alle relevanten Informationen erhoben werden. Er verhindert, dass der Interviewer durch den Wissenszuwachs, den er von Interview zu Interview erhält beeinflusst wird und den nächsten Experten bei der Beantwortung der Fragen in eine bestimmte Richtung drängt. Der Informationsgehalt der Interviews nähme ab und die Fragen würden zunehmend suggestiver (Gläser & Laudel 2009). Dennoch kann der Interviewer selbst spontan Themen, Fragen und Anregungen einbringen, so dass das Interview flexibel und individuell gestaltet werden kann.

Durchführung

Die zentrale Frage, die durch die Interviews beantwortet werden sollten war:

- 1.) Welche Anforderungen muss Patientenkontrollierte Analgesie im Stationsalltag Ihrer Meinung nach erfüllen?

Diese Frage stellte die Basis für den Leitfaden zum Experteninterview. Der Interviewstil war offen, d.h. durch Rückfragen und den Gesprächscharakter der Interviews konnten einige der angesprochenen Punkte genauer erläutert und beleuchtet werden.

Die Durchführung des Interviews war mit Hilfe des Interviewleitfadens einfach reproduzierbar. Die Protokollierung der Antworten erfolgte per Mitschrift.

Es wurden insgesamt fünf Anästhesisten des Universitätsklinikums Marburg zur patientenkontrollierten Analgesie befragt. Die Gespräche fanden in Arztzimmern der Klinik für Anästhesie statt und es wurde darauf geachtet eine ruhige, störungsfreie

Atmosphäre zu schaffen. Die Auswahl der Interviewpartner wurde nach dem sogenannten „Gatekeeper“-Prinzip generiert, dies bedeutet, dass innerhalb einer Institution (in diesem Fall die Klinik für Anästhesiologie) ein zentraler Mitarbeiter gebeten wurde, weitere Interviewpartner auszuwählen.

Datum und Uhrzeit des Interviews	Position des Mitarbeiters	Dauer des Gesprächs
02.06.2010, 15:00 Uhr	„Study Nurse“, tätig in der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin	22 Minuten
03.06.2010, 12:30 Uhr	Assistenzarzt in der Anästhesie	15 Minuten
10.06.2010, 17:15 Uhr	Facharzt für Anästhesie, tätig als Akut Schmerzdienst	29 Minuten
14.06.2010, 15:00 Uhr	Oberarzt in der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin	16 Minuten
14.06.2010, 16:30 Uhr	Facharzt für Anästhesie und Intensivmedizin	20 Minuten

Tabelle 1: Auflistung der geführten Interviews mit Beschreibung von Datum, Uhrzeit, Position des Befragten und Dauer des Gesprächs

Das Interview besitzt einen explorativen Charakter. Im Gegensatz zum hypothesengestützten Interview, welches zuvor generierte Hypothesen mithilfe des Expertengesprächs überprüft, wird hiermit versucht ein „Materialgefühl“ (Mieg & Näf 2005) für das zu untersuchende Gebiet zu gewinnen und im Anschluss daran Hypothesen zur näheren Betrachtung aufzustellen.

Zu Beginn des Gesprächs erfolgte eine kurze Vorstellung des Interviewers, sowie eine kurze Erläuterung für die Gründe des Gesprächs und die Grundlagen der zu bearbeitenden Thematik. Die Rollenverteilung erfolgt klar als „Zuhörer“ und

„Erzähler“. Zum Gesprächsabschluss wurde dem Interviewten gedankt und sein Einverständnis zur anonymen Veröffentlichung der erhobenen Aussagen eingeholt.

Auswertung

Die Auswertung der Interviews erfolgte zeitnah bis Ende Juni 2010. Die Mitschriften der Interviews wurden mithilfe des Leitfadens erneut gesichtet und unter der Beachtung der Fragestellung bewertet. Die erhobenen Antworten wurden stichpunktartig erfasst und sortiert. Die Erläuterungen der einzelnen Punkte erfolgten sinngemäß mit Hilfe der Mitschriften.

2.2 Literaturrecherche

Diese Arbeit soll einen umfassenden Überblick über die heutigen Herausforderungen der PCA geben. Hierzu ist eine Literaturrecherche durchgeführt worden. Diese soll dazu beitragen, etablierte und neue, weniger etablierte Formen der PCA, deren individuelle Eigenschaften, Vor- und Nachteile aufzuzeigen. In einigen Punkten sind die Verfahren sehr unterschiedlich, doch das Prinzip der PCA, die individuelle Steuerbarkeit der Schmerztherapie durch den Patienten, ist bei allen Verfahren gegeben.

Für die Literaturrecherche wurden folgende Datenbanken verwendet:

1.) Medline:

Weltweit größte Datenbank mit über 16 Millionen Dokumenten von 1966 bis heute. Sie wird täglich aktualisiert, enthält internationale Artikel aus allen Bereichen der Biomedizin und wird von der National Library of Medicine herausgegeben (<http://www.dimdi.de/static/de/db/dbinfo/me66.htm> 2010). Die Suche in dieser Datenbank erfolgte über die Suchplattform Pubmed (PubMed 2010).

2.) Cochrane-Datenbank:

Die Cochrane Collaboration ist ein internationales Netzwerk von Ärzten, Wissenschaftlern und Methodikern, die sich zur Aufgabe gemacht haben

systematische evidenzbasierte Übersichtsarbeiten in der Medizin zu erstellen, zu verbreiten und zu aktualisieren. Sie wurde 1993 gegründet und nach dem britischen Epidemiologen Sir Archibald Leman Cochrane benannt. Die entsprechende Datenbank ist die Cochrane Library. Sie enthält über 4000 Übersichtsarbeiten (<http://www.dimdi.de/static/de/db/dbinfo/cdsr93.htm> 2010).

Problematisch bei der Literaturrecherche ist, die Begriffe für die Suche in den Datenbanken so zu wählen, dass nicht zu viele irrelevante Artikel gefunden werden, aber dass auch nicht zu viele relevante Artikel übersehen werden.

Der „Recall“ bezeichnet die gefundenen relevanten Artikel von allen in der Datenbank vorhandenen Artikeln. Er ist die Maßzahl für die Vollständigkeit einer Recherche.

Die „Precision“ bezeichnet alle gefundenen relevanten Artikel von allen gefundenen Artikeln, während die „Specificity“ alle nicht gefundenen nicht relevanten Artikel von allen nicht relevanten Artikeln in der Datenbank bezeichnet. Sie sind Maßzahlen für die Genauigkeit einer Recherche.

Der „Retrieval-Bias“, bezeichnet in den Datenbanken vorhanden, aber nicht gefundenen Studien.

Die Balance zwischen Vollständigkeit und Genauigkeit zu erreichen ist Ziel einer gut angelegten Suchstrategie. Dabei müssen „recall“ und „precision“ in einem angemessenen Verhältnis zueinander stehen (Gaus 2005).

Durchführung

Zum Thema „PCA“ gibt es zahlreiche Artikel. Eine Suche in der Medline Datenbank mit dem Suchbegriff „Patient controlled analgesia“ ergab am 31.07.2010 3953 Artikel. Dies verdeutlicht die hohe Relevanz und Aktualität dieses Themas. Umso wichtiger ist es die Literaturrecherche durch geeignete und geschickte Suchstrategien so zu verfeinern, dass die gewünschten Informationen gefunden werden.

Anhand der Recherche mit den elektronischen Datenbanken und dem manuellen Nachverfolgen ausgewählter Literaturhinweise wurde nach Informationen über die PCA und deren verschiedenen Applikationsmethoden gesucht. Gegenstand der Suche

waren meist systematische Reviews, Übersichtsarbeiten und randomisiert kontrollierte Studien, wobei sich die Suche aus Gründen der Praktikabilität hauptsächlich auf englische und deutschsprachige Literatur beschränkte.

Als Ergänzung der Online-Recherche wurden teilweise die Hersteller von PCA-Systemen angeschrieben, um weitere relevante Artikel zu erhalten und um Zugang zu den Artikeln zu erhalten, die nicht über die elektronische Zeitschriftenbibliothek der Universität Marburg zugänglich waren.

Ziel der Literaturrecherche war einen Überblick über Erkenntnisse der Literatur zum Thema „Patientenkontrollierte Analgesie“ zu gewinnen. Dieser Überblick erhebt nicht den Anspruch auf absolute Vollständigkeit. Alle bisher zu diesem Thema erhobenen Daten und Erkenntnisse zu beschreiben kann nicht Inhalt dieser Arbeit sein und würde ihren Rahmen sprengen. Daher wurden bei Suchstrategien, die einen besonders hohen Recall erbrachten oft aktuelle Übersichtsarbeiten gesichtet und anhand deren Literaturverweise weitere geeignete Literatur ausfindig gemacht.

Um einen Überblick über die Formen der PCA zu gewinnen, wurde zunächst eine Literaturrecherche mit der Pubmed-Datenbank durchgeführt. Es wurde eine Suche mit *Meshterms* (Medical subject headings) durchgeführt. Mesh-Terms sind standardisierte Schlagwörter, in denen Wörter mit gleicher Bedeutung zusammengefasst werden. Durch eine erweiterte Suche mit *Subheadings* (Unterthemen) kann das Suchergebnis verbessert werden, indem durch diese die Umgebung des gewählten Mesh-Terms genauer beschrieben wird.

Die Begriffe „patient-controlled analgesia“ mit *Subheading* „methods“ wurden verwendet. Hierbei wurden nur Artikel ausgewählt, die die Begriffe als „major topic“ beinhalteten. Der Zeitraum wurde von 2000 bis 2010 gewählt und es wurden nur die Reviews nach Relevanz gesichtet. Gesucht wurde nach Übersichtsarbeiten, die neue und etablierte Verfahren der PCA nannten und erläuterten. Titel und Abstracts der gefundenen Artikel wurden durchgesehen und die für die Thematik relevanten Artikel in deutscher und englischer Sprache in die Recherche eingeschlossen. Mit den hier gewonnenen Informationen konnten weitere detailliertere Suchen zu den einzelnen Unterthemen stattfinden.

Die weitere Suche erfolgte im Mai bis September 2010 mit folgenden Schlagwörtern und Mesh-Terms ohne Begrenzung des Zeitraums der Artikelveröffentlichung. Es wurde Literatur in englischer und deutscher Sprache berücksichtigt:

Patient-controlled analgesia, Postoperative pain, intravenous, epidural, regional, incisional, perineural, intraarticular, iontophoretic, transdermal, intranasal, transpulmonary, pulmonary, inhalable, oral, transmucosal, buccal, opioid, localanaesthetic.

2.3 Prozesskostenanalyse

Beim Erstellen eines Anforderungsprofils für die Patientenkontrollierte Analgesie wird deutlich, dass es nicht nur erforderlich ist Therapien zu entwickeln die bestmöglich wirksam sind, sondern dass viele weitere Faktoren eine Rolle spielen, um ihr Bestehen im klinischen Alltag zu ermöglichen.

Am Beispiel des iPATS (iontophoretisches Patienten-Aktiviertes Transdermales System), soll der Kostenfaktor näher beleuchtet werden. Eine Möglichkeit Ressourcen besser zu nutzen und Kosten zu senken liegt in der Verbesserung von Prozessen. Um einen Überblick über die tatsächlichen Kosten einer Therapie zu gewinnen sollte der Betrachtung von Gesamtprozesskosten der Vorrang gegeben werden und die sektorale Betrachtungsweise auch innerhalb eines Krankenhauses verlassen werden (Stratmann et al. 2007).

Durch die pauschalisierte Abrechnung mit Hilfe von Fallpauschalen sind Krankenhäuser heute gezwungen, bestmögliche Qualität zu einem adäquaten Preis anzubieten. Die Steigerung der Versorgungsqualität bei gleichzeitiger Fallzahlsteigerung durch Steigerung der Gesamteffizienz im Behandlungsablauf ist heute das wesentliche Ziel der stationären Krankenversorgung. Aktivitäten über die einzelnen Abteilungs- und Fachgrenzen hinweg müssen berücksichtigt werden, um so bei dieser ganzheitlichen Betrachtung, die Reduktion von Schnittstellen, sowie eine Optimierung der Produktivität zu ermöglichen. Dadurch erhält die Fokussierung auf den Gesamttherapieprozess im Krankenhaus einen höheren Stellenwert, während die

isolierte Betrachtung von Einzelaspekten in den Hintergrund tritt. Die Prozesserhebung konzentriert sich nicht nur auf materielle Aspekte. Auch personalbezogene und qualitative Anteile sind wesentliche Elemente, so dass bei einer ökonomischen Betrachtung im Sinne einer Opportunitätskostenrechnung sowohl Sach-, als auch Personalkosten einfließen. Vor dem Hintergrund einer realitätsnäheren Abbildung der tatsächlichen Kosten werden zunehmend ökonomische Evaluationen auf Basis von Prozessen als Prozesskostenrechnung durchgeführt (Kothe-Zimmermann 2006).

Die Evaluation der pharmakoökonomischen Daten des iPATS soll stellvertretend für künftige technische Innovationen zeigen, wie die genauere Betrachtung der Prozesskosten zur Effizienzsteigerung und zur Entlastung des Personals von Routinearbeiten beitragen kann.

Das Prozessmodell

Die Daten für die Prozesskostenanalyse wurden im Zeitraum März bis August 2008 erhoben.

Das Universitätsklinikum Marburg hatte zuvor bereits an einem klinischen Studienprogramm zu IONSYS® (iPATS der Firma Janssen-Cilag) teilgenommen. 2006 war bereits in diesem Rahmen eine Prozesskostenanalyse zu einer ähnlichen Fragestellung erhoben worden. Die Auswahl des Studienzentrums für diese Prozesskostenanalyse erfolgte ohne vorherigen gezielten Selektionsprozess per Zufall aus dem Teilnehmerkreis der zuvor durchgeführten "Eurotrans"-Studie (FEN-PPA-401) (Grond et al. 2007). Die Auswahl der Klinik aus diesem Kreis war erforderlich, um die mit dem iPATS gemachten Erfahrungen aus der Studie heranziehen und dem i.v. PCA-Verfahren gegenüber stellen zu können, da zum Zeitpunkt dieser Prozesskostenanalyse das iPATS noch nicht auf dem deutschen Markt verfügbar war.

Die vorliegende Analyse soll die dort erhobenen Ergebnisse ergänzen und überprüfen.

In der ersten Analyse 2006 wurde, um einen ökonomischen Vergleich verschiedener Verfahren durchzuführen eine Analyse der realen Therapiekosten unter Verwendung des i.v. PCA-Systems sowie des iPATS vorgenommen (Eberhart et al. 2009).

Die Entwicklung der jeweiligen Prozessmodelle für die i.v. PCA und das iPATS erfolgte anhand offener Interviews in Dialogform. In einem ersten Schritt wurde die Struktur des Prozessmodells für die i.v. PCA ermittelt. Hierfür fanden mehrfach Gespräche mit Ärzten, Pflegekräften, Personal aus der Apotheke, der Materialwirtschaft, des Einkaufs, der Medizintechnik und des Rechnungswesens statt. Für die Ermittlung des iPATS-Prozessmodells wurden Ärzte und Pflegekräfte befragt, die bereits in der klinischen Studie mit IONSYS® involviert waren. Nach Abschluss aller Gespräche wurden die Aktivitäten beschrieben, zeitlich angeordnet, sowie deren logische Beziehungen zueinander ermittelt.

Für beide Therapieverfahren wurden die Aktivitäten nach Akteuren angeordnet, gruppiert entsprechend ihres zugeordneten Bereichs (Anästhesie Arzt/Fachkraft, Station Arzt/Pflegekraft, Einkauf, Rechnungswesen, Materialwirtschaft, Medizintechnik, Transport/Hauspost, Apotheke), sowie in fünf aktivitätenbasierte Teilprozessebenen (Beschaffung, Bereitstellung, Durchführung, Entsorgung, Schulung) zusammengefasst, die den zeitlichen Ablauf eines PCA-Prozesses darstellen. Für das Prozessmodell der i.v. PCA wurde eine weitere Teilprozessebene „Wartung“ hinzugefügt. Abschließend wurden jeweils beide Prozessmodelle mit den Gesprächspartnern verifiziert (Eberhart et al. 2009).

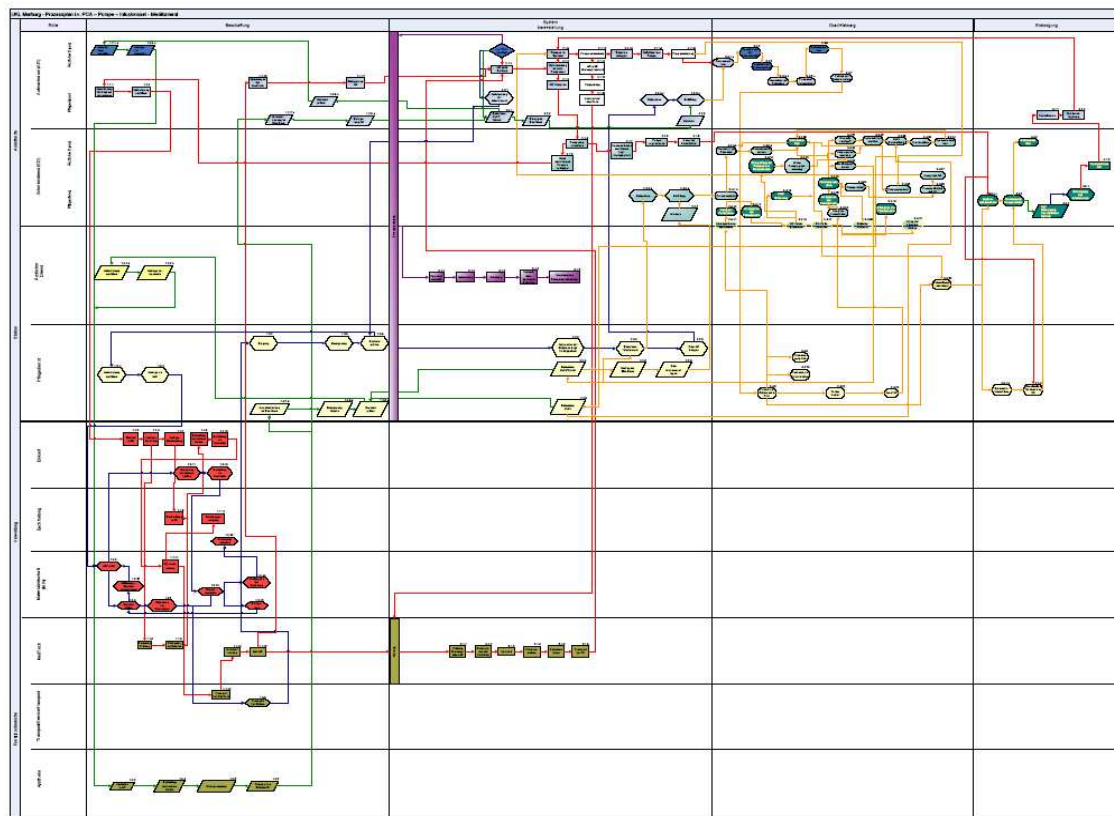


Abbildung 5: Prozessmodell der Therapie mit der i.v. PCA, Identifikation von 146 Prozessschritten

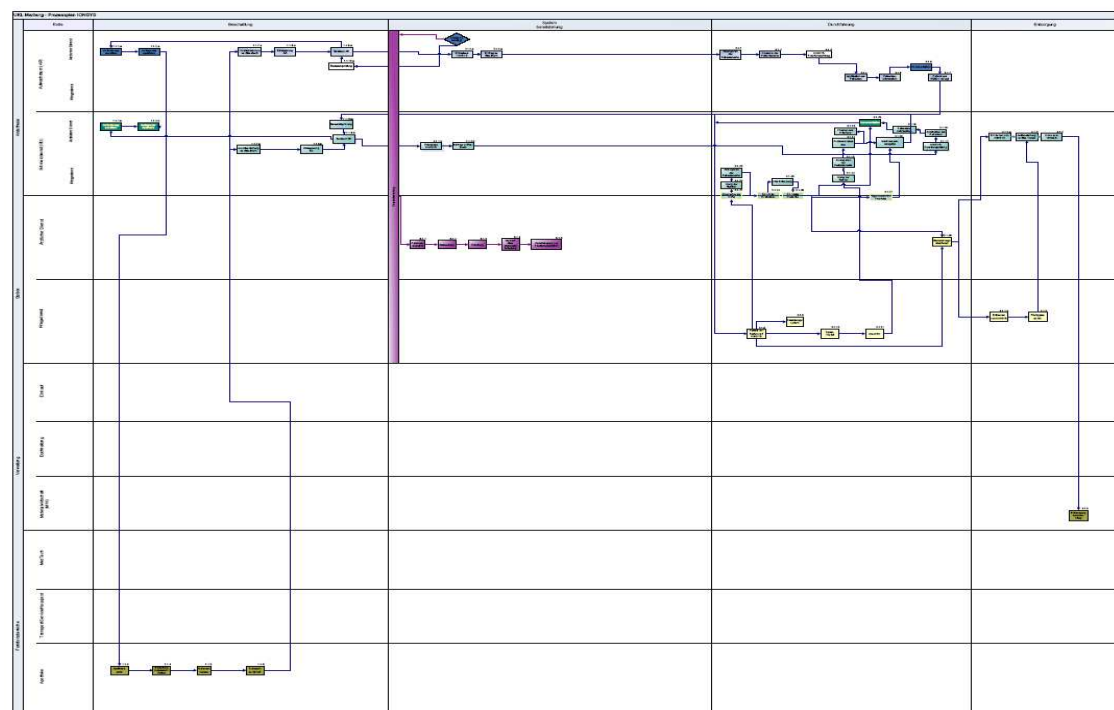


Abbildung 6: Prozessmodell der Therapie mit IONSYS®, Identifikation von 64 Prozessschritten (mit freundlicher Genehmigung von Prof. L. Eberhart)

Aus dem entwickelten i.v. PCA-Prozessmodell wurde ein Sequenzerhebungsbogen abgeleitet und dem Akutschmerzdienst (ASD) zur Dokumentation überlassen. Es konnten hierbei 46 Hauptaktivitäten der Teilprozessebenen für „Bereitstellung“ „Durchführung“ und „Entsorgung“ für den i.v. PCA-Prozess ermittelt werden. Aus 43 Sequenzerhebungsbögen konnten hierfür Daten gewonnen werden.

Um den Prozess mit dem iPATS zu evaluieren, wurden die Aktivitäten isoliert, die sich nicht im i.v. PCA-Prozessmodell wiederfanden. Dauer und Eintrittswahrscheinlichkeit wurden auf der Basis von Schätzwerten von Ärzten und Pflegepersonal bestimmt. Für die Teilprozessebenen „Beschaffung“, „Schulung“ und „Wartung“ wurden ebenfalls keine Zeitmessungen vorgenommen, sondern für beide Prozessmodelle auf Zeitschätzungen zurückgegriffen (Eberhart et al. 2009).

Durchführung

Auf Basis des vorliegenden Prozessmodells wurden für die vorliegende Analyse Prozesszeiten für die Anwendung des iPATS erhoben. Es erscheint wichtig, diese nicht nur auf Schätzwerten beruhen zu lassen, sondern sie durch standardisierte Messungen zu validieren.

Hierfür wurden Sequenzfragebögen verwendet, die aus vorhergehenden Überlegungen entwickelt worden waren (siehe Anhang). Um eine zügige und prioritätengerechte Dokumentation zu gewährleisten, konzentrierte sich die Erfassung auf die Teilprozessebenen „Bereitstellung“ „Durchführung“ und „Entsorgung“.

Die Zeiten der Teilprozessebenen „Beschaffung“, „Schulung“ und „Wartung“ wurden in der vorliegenden Analyse nicht erhoben. Die Teilprozessebene „Wartung“ entfällt bei der Anwendung des iPATS, da die Funktionsprüfung des Systems während der „Bereitstellung“ erfolgt. Eine standardisierte „Schulung“ für das iPATS war zum Zeitpunkt der Erhebung nicht etabliert und nach Medizinproduktegesetz weiterhin nicht erforderlich. Die Teilprozessebene „Beschaffung“ wurde nicht als entscheidend zeitkritisch angesehen.

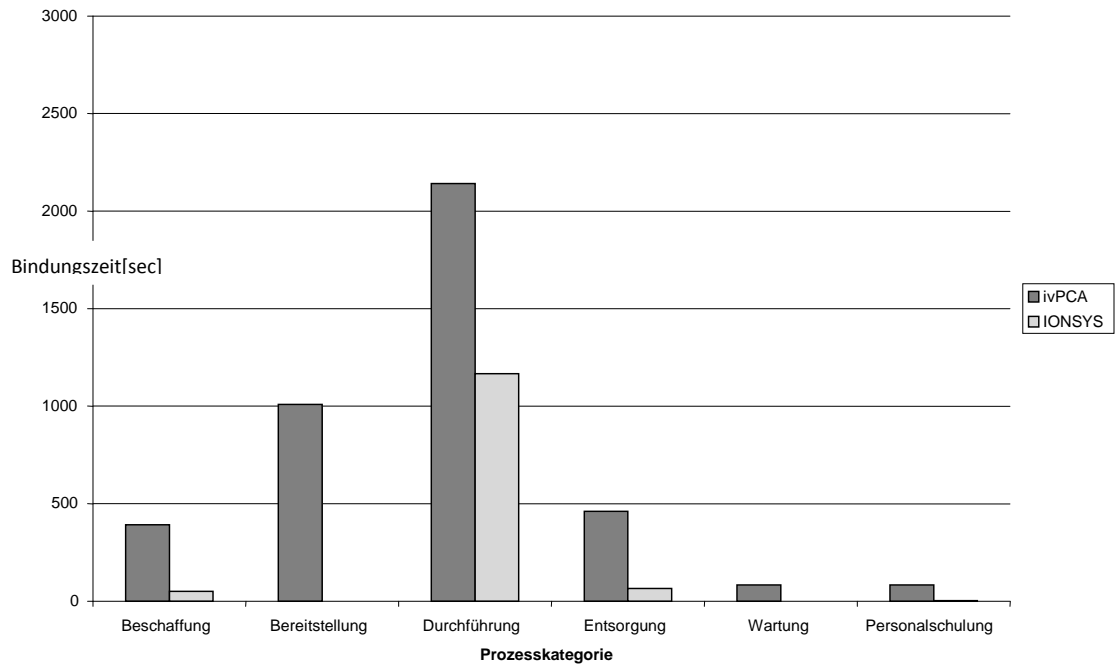


Abbildung 7: Zeitaufwand der PCA mit dem iPATS gegenüber der i.v. PCA (**Eberhart et al. 2009**) mit freundlicher Genehmigung von Prof. L. Eberhart.

Tabelle 2: Zuordnung der Aktivitäten zu den Teilprozessebenen

Teilprozessebene	zugeordnete Aktivitäten
Beschaffung	ein- oder mehrmalige Beschaffung sowie Materialwirtschaft der notwendigen und verwendeten Materialien
Bereitstellung	aktive Bereitstellung notwendiger Materialien im Rahmen des eindeutigen Anwendungsfalls
Durchführung	Applikation des Systems am Patienten, Durchführung der Therapie und technische Problemlösungen
Entsorgung	Entsorgung des Systems bzw. dessen Aufbereitung
Schulung	Aktivitäten mit Bezug auf gesetzlich oder operativ notwendige Schulungen
Wartung	Aktivitäten mit Bezug auf herstellerepezifisch vorgegebene Wartungsintervalle und Reparaturen

Zunächst wurde die Anwendung des iPATS mehrmalig beobachtet, ohne die Zeiten der Aktivitäten zu messen, um die zuvor erstellten Sequenzfragebögen zu validieren. Im Stationsalltag können Aktivitäten auftreten, die zuvor nicht berücksichtigt worden waren oder andere Aktivitäten auf Grund der Organisationsstruktur wegfallen.

Es wurden 3 verschiedene Sequenzerhebungsbögen (siehe Anhang) verwendet:

- A) Mit dem Titel „PCA mit IONSYS®“ , der in 14 Aktivitäten unterteilt war, die unter die Teilprozessebenen „Bereitstellung“ (Sequenz 1-5) und „Durchführung“ (Sequenz 6-14) fielen, da diese im Handlungsablauf eng miteinander verbunden sind.
- B) Mit dem Titel „Schmerzdienst-Visite“ der in 11 Aktivitäten unterteilt war, der zum Teilprozess „Durchführung“ gehört.
- C) Mit dem Titel „Abbau/Therapieende“ der in 10 Aktivitäten unterteilt war, die unter die Teilprozessebenen „Durchführung“ (Sequenz 1-6) und „Entsorgung“ (Sequenz 7-10) fielen, da diese im Handlungsablauf eng miteinander verbunden sind.

Somit konzentrierte sich die Erfassung auf 35 Hauptaktivitäten, die in Gesprächen zur Prozessmodellentwicklung übereinstimmend als zeitkritisch angesehen wurden, da sie ggf. wiederholt durchgeführt werden müssen, wie z.B. die Patientenvisiten mit der Dokumentation von Schmerzscores und klinischer Evaluation des Patienten.

Im Zeitraum März bis August 2008 wurden die Zeiten für die Anwendung des iPATS bei 22 Patientinnen dokumentiert. Die Patientinnen wurden nach verschiedenen gynäkologischen Operationen mit iPATS behandelt und waren postoperativ auf verschiedenen Stationen des Universitätsklinikums Marburg untergebracht.

Das Messen der Zeiten erfolgte mit einer handelsüblichen Stoppuhr. Zu Beginn des Prozesses wurde die Stoppuhr aktiviert und nach jedem Teilprozess die benötigte Zeit abgelesen und in den Sequenzerhebungsbögen notiert. Zeiten von gleichartigen Aktivitäten aus dem i.v. PCA-Kalkulationsmodell wurden teilweise übernommen.

Weiterhin wurden das Datum sowie die Uhrzeit der Anwendung des iPATS, der Schmerzvisite und des Abbaus, der Zeitpunkt der Indikationsstellung und das Auftreten

von eventuellen Problemen und außerordentlichen Aktivitäten notiert. Die erhobenen Zeiten wurden entweder dem ärztlichen Personal oder dem Pflegepersonal zugeordnet. Die Zeiten wurden für eine Therapiedauer von einem Tag erhoben.

Die erhobenen Daten wurden daraufhin in eine mit Microsoft Excel 2007 erstellte Kalkulationsmatrix übertragen.

Die Kalkulation der Prozessbindungskosten erfolgte unter Verwendung der gemittelten Dauer der einzelnen Aktivitäten, der Eintrittshäufigkeit sowie der jeweils zuordenbaren Personalkosten des ärztlichen und pflegerischen Dienstes. Die Personalkosten ergaben sich aus den durchschnittlichen Personalvollkosten in der Anästhesie von vier deutschen Universitätskliniken im Jahr 2006.

Eine Arztminute wird hierbei mit Vollkosten in Höhe von 1,16 € und eine Minute des Pflegedienstes mit 0,65 € angesetzt (Siemens Medical Solutions - Global Solutions Consulting - Personal Cost Benchmarking 2010)

Die im Kalkulationsmodell dargestellten Zeiten wurden nun mit der Eintrittswahrscheinlichkeit multipliziert und der sich daraus ergebende Wert mit den entsprechenden Minuten-Kostensätzen bewertet.

Für die Einbeziehung der Sachkosten wurde für das iPATS ein Preis von 90 € pro Tag angenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Anforderungsprofil für die Patientenkontrollierte Analgesie

Folgende Anforderungen an eine optimale Patientenkontrollierte Analgesie konnten aus den Mitschriften der Experteninterviews extrahiert werden.

- ***Gute analgetische Wirkung***

Eine ideale PCA hat eine sehr gute analgetische Wirkung bei möglichst wenigen Nebenwirkungen, diese sollte sowohl in Ruhe, bei Belastung (Husten, Niesen) als auch bei Bewegung bestehen. Das verwendete Medikament sollte ein günstiges pharmakokinetisches Profil aufweisen und einen schnellen Wirkeintritt und eine langanhaltende Wirkzeit ermöglichen.

- ***Sicherheit***

Um Überdosierung zu vermeiden, muss eine *Lockout*-Zeit (Sperrzeit) verfügbar sein. Eine Zeit nach einer Bolusanforderung in der der Patient keinen weiteren Bolus anfordern kann, verhindert eine Akkumulation des Analgetikums und somit auch das Auftreten von dosisabhängigen Nebenwirkungen. Das System sollte so konzipiert sein, dass zufällige oder unbeabsichtigte Bolusgaben nicht auftreten. Möglichst wenig störanfällig ist ein System, dass besonders einfach konzipiert ist. Das Risiko, dass eine Bolusanforderung die Entleerung des gesamten Inhalts der PCA auf einmal zufolge hat soll möglichst niedrig sein.

- ***Wenige Nebenwirkungen***

Abhängig vom verwendeten Analgetikum soll eine PCA möglichst wenige Nebenwirkungen verursachen. Dies gelingt durch die Wahl eines geeigneten Analgetikums mit geeignetem pharmakologischem Profil. Durch Aufrechterhaltung möglichst konstanter Plasmaspiegel in einem engen Rahmen kann bei der Wahl eines geeigneten Medikaments eine möglichst gute Wirkung mit minimalen Nebenwirkungen erreicht werden. Außerdem sollte das ideale Medikament eine möglichst große therapeutische Breite besitzen, schnell wirken, nicht akkumulieren, nicht umverteilt werden und der Abbau sollte unabhängig von Nieren- und Leberfunktion sein.

Die auftretenden Nebenwirkungen sollten den Patienten möglichst wenig in seinem Genesungsprozess beeinflussen, also nicht elementare Funktionen wie Atmung und Kreislauf oder auch Mobilität betreffen.

- ***Geringes Komplikationsrisiko***

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Komplikationen soll möglichst minimal sein. Hierzu zählen vor allem mit der Applikationsmethode in Zusammenhang stehende Komplikationen.

- ***Einfache Anwendung***

Eine ideale PCA ist durch einen einfachen Aufbau in möglichst wenigen Schritten gekennzeichnet. Sie besteht aus möglichst wenigen Komponenten und ist schnell und einfach anzubringen. Ebenso sollte der Abbau unkompliziert sein und die Entsorgung einfach und schnell durchführbar sein. Sie muss während und nach der Behandlung nicht gewartet werden und eine Überprüfung der Funktion ist einfach und wenig zeitaufwendig. Auch aufwendige Schulungen sollten nicht nötig sein, um eine korrekte Anwendung durch ärztliches Personal oder das Pflegepersonal zu ermöglichen.

- ***Einfache Bedienung***

Die PCA soll für den Patienten einfach zu bedienen sein, so dass sie auch für ältere Patienten und Kinder eine Methode der Schmerztherapie darstellen kann. Wenige Knöpfe, wenig offensichtliche Elektronik und wenig verschiedene Elemente in klarer, ansprechender Optik können dazu beitragen, dass beim Patienten Hemmungen abgebaut werden, die PCA zu bedienen.

- ***Verständlichkeit***

Dem Patient soll ermöglicht werden, das Prinzip der Funktion der PCA zu verstehen. Es muss klar ersichtlich sein, ob ein Bolus nach Aktivierung abgegeben worden ist. Eine sachgemäße Aufklärung ist wichtig, damit der Patient keine Angst vor Überdosierung oder Nebenwirkungen hat. Es sollte auch einfach abzulesen sein, wie viel Analgetikum bisher insgesamt und wie viel in einem bestimmten Zeitraum verbraucht wurde, um dem Personal zu ermöglichen abzuschätzen ob die Analgesie mit der PCA ausreichend ist.

- ***Flexibilität/Programmierbarkeit***

Ist die PCA programmierbar, kann sie individuell an die Bedürfnisse des Patienten angepasst werden. Bolusgröße, Basalrate, *Lockout*-Zeit, maximale Gesamtdosis oder maximale Dosen für einen bestimmten Zeitraum sollten variabel verstellbar sein. Im Alter nimmt zum Beispiel der Opioidbedarf ab, aber auch interindividuell können unterschiedliche Dosen benötigt werden, um eine gute Analgesie zu gewährleisten.

Eine Bolusdosis sollte so groß sein, dass mit einer einzigen Anforderung eine gute Analgesie erreicht werden kann. Die *Lockout*-Zeit sollte so gewählt sein, dass eine Überdosierung vermieden wird und der Patient den maximalen Effekt einer Dosis verspürt, bevor eine neue angefordert werden kann.

Ist die PCA mit unterschiedlichen Medikamenten befüllbar, können neue Fortschritte in der Schmerztherapie in Form von neuen Analgetika auf die PCA angewendet werden. Adjuvantien, die helfen können die analgetische Wirkung zu verbessern, können zugefügt werden, aber zum Beispiel auch Medikamente die gegen postoperative Übelkeit und Erbrechen wirken sollen. Die Applikation in einem Schritt, zusammen mit dem Analgetikum kann die Anwendung vereinfachen und zu gesteigerter Patientenzufriedenheit führen.

Ein Wechsel des verwendeten Medikaments während der Therapie kann sinnvoll sein, wenn Patienten die Nebenwirkungen eines Analgetikums nicht tolerieren.

- ***Geringe Invasivität***

Die Anwendung der PCA sollte nicht unangenehm für den Patienten und daher möglichst wenig invasiv sein. Das Wohlbefinden des Patienten kann so gesteigert werden.

Eine invasive PCA mit Hilfe eines Katheters stellt auch ein ernstzunehmendes Infektionsrisiko für den Patienten dar, da die natürliche Schutzbarriere für Keime, die die Haut darstellt, durchbrochen wird.

Folgen von Nadelstichverletzungen für das Personal, wie Infektionen werden vermieden.

- ***Keine Einschränkung der Mobilität***

Schläuche und schwere, unhandliche Geräte können Patienten daran hindern sich ihres Zustandes entsprechend zu bewegen. Eine möglichst wenig invasive PCA kann daher helfen die Frühmobilisierung zu fördern. Besonders nach großen, stark schmerzhaften Operationen, kann eine gute Analgesie eine frühe Mobilisierung fördern und somit die Rehabilitation beschleunigen, da Bewegungsschmerzen gezielt durch Bolusanforderung vermindert werden können.

- ***Ambulante Verwendbarkeit***

Da es in den letzten zehn Jahren zu einem zunehmenden Trend für ambulante Operationen gekommen ist, die eine Entlassung der Patienten bereits Stunden nach der Operation ermöglicht, sollte eine PCA auch sicher und einfach im ambulanten Rahmen, d.h. beim Patienten zu Hause anwendbar sein.

- ***Patientenzufriedenheit***

Als subjektiver Parameter nimmt die Patientenzufriedenheit eine besondere Rolle ein. Alle objektiven Betrachtungen einer PCA-Methode werden durch diese relativiert. Sie ist der Faktor, der bestimmt, ob eine Methode sich im Stationsalltag durchsetzen lässt. Wenn die Wissenschaft eine Methode als besonders geeignet erachtet, da sie allen Anforderungen in hohem Maße gerecht wird, muss dies noch nicht heißen, dass sie von den Patienten akzeptiert wird. Zum Beispiel kann eine aus der Sicht des Klinikers unbedeutende, da ungefährliche Nebenwirkung für den Patienten subjektiv so unangenehm sein, dass er die Methode daraufhin grundsätzlich ablehnt. Umgekehrt kann eine Methode, die vielleicht weniger gut analgetisch wirksam ist bevorzugt werden, da sie besonders einfach anwendbar ist und eine Weiterführung im ambulanten Rahmen mit früher Entlassung ermöglicht.

- ***Geringe Kosten***

Nicht zuletzt sollte eine PCA ökonomischen Anforderungen entsprechen. Die Materialkosten selbst sollten ein gewisses Maß nicht überschreiten, aber auch die Arbeitsabläufe sollen einfach sein, da komplizierte Arbeitsprozesse einen nicht zu vernachlässigenden Kostenfaktor darstellen. Hierbei muss der

Gesamttherapieprozess als Ganzes berücksichtigt werden. Möglichst wenige verschiedene Abteilungen und Personen sollten in den Prozess der „Beschaffung“, „Bereitstellung“, „Durchführung“ und „Entsorgung“ involviert sein, um Schnittstellen zu minimieren und eine Optimierung der Produktivität zu ermöglichen. Ist eine PCA einfach in der Anwendung, sind auch Schulungen schnell und einfach durchführbar, Wartungen von Geräten können wegfallen und bestimmte Arbeitsschritte können durch weniger qualifiziertes Personal übernommen werden. All dies kann dazu beitragen, die Prozesskosten einer PCA-Methode zu reduzieren.

3.2 Literaturrecherche

3.2.1 Invasive PCA-Verfahren

3.2.1.1 Intravenöse Patientenkontrollierte Analgesie

Die i.v. PCA ist ein akzeptierter Standard der postoperativen Schmerztherapie. Sie wurde vor über 20 Jahren eingeführt und ist die älteste und meist erforschte Form der PCA (Viscusi 2008).

Das Analgetikum, in der Regel ein Opioid, wird über einen intravenösen Zugang, der über einen Schlauch mit einer programmierbaren Infusionspumpe verbunden ist, appliziert. Der Patient kann durch Drücken eines Aktivierungsknopfes den Zeitpunkt der Analgetikagabe selbst bestimmen. Die Bolusgröße wurde zuvor festgelegt. Ein *Lockout*-Intervall schützt den Patienten vor Überdosierung und ist ebenfalls individuell einstellbar. Typischerweise wird die i.v. PCA 1-3 Tage postoperativ angewandt, zumindest solange bis der Patient allein durch eine orale Basisanalgesie ein akzeptables Schmerzniveau erreichen kann (Grass 2005).

3.2.1.1.1 Aufbau und Anwendung

Einstellbare Parameter

- Initiale Ladedosis

Sie ermöglicht eine Titration des Opioids bis zur MEAC durch das Pflegepersonal im Aufwachraum oder noch im Operationssaal.

- Anforderungsdosis

Die Dosis des Opioids, die pro Knopfdruck abgegeben wird. Neuere PCA-Pumpen können mittlerweile so eingestellt werden, dass die Bolusgröße in „µg“ eingegeben werden kann und nicht mehr in „ml“ oder „mg“. Hierdurch können Fehldosierungen durch Programmierungsfehler vermieden werden. Die Größe der Dosis sollte so gewählt werden, dass mit einer einzigen Administration eine ausreichende Analgesie erreicht werden kann. Wird die Dosis zu klein gewählt, ist der Patient eventuell frustriert, da er den Auslöseknopf mit hoher Frequenz

drücken muss. Wird die Dosis zu groß gewählt können toxische Konzentration erreicht werden.

- Lockout-Intervall

Der Zeitraum, in dem der Patient nach Aktivierung der Pumpe keine weiteren Analgetika anfordern kann, um eine Überdosierung zu vermeiden. Dieser Zeitraum kann individuell angepasst werden.

Üblicherweise wird er zwischen 5 und 12 Minuten eingestellt. Er sollte so lang sein, dass der maximale Effekt eines Bolus eintritt, bevor der Auslöseknopf erneut gedrückt werden kann. Dementsprechend muss es bei Verwendung unterschiedlicher Analgetika, entsprechend der verschiedenen Anflutungszeiten unterschiedlich eingestellt werden. Des Weiteren ist es von der Bolusdosis abhängig. Je größer die Bolusdosis, desto länger sollte das *Lockout*-Intervall sein, um Überdosierung zu vermeiden.

- Hintergrund-Infusionsrate

Manche Pumpen ermöglichen die Einstellung einer kontinuierlichen Hintergrundinfusion, die unabhängig von der Aktivierung der Pumpe durch den Patienten ist. Sie werden nicht routinemäßig eingesetzt, da das Auftreten von opioidtypischen Nebenwirkungen hierdurch gesteigert werden kann. Besonders das Risiko einer Atemdepression ist hier hervorzuheben. Bei Opioid-toleranten Patienten (z.B. Daueropioidthherapie bei Patienten mit chronischen Schmerzen) kann eine Hintergrund-Infusionsrate jedoch hilfreich sein um ein akzeptables Schmerzniveau zu erreichen (Jage & Heid 2006).

- 1 Stunde- oder 4 Stunden-Begrenzung

Sie bestimmt die maximale Gesamtdosis eines Analgetikums, die innerhalb eines ein- oder vierstündigen Intervalls durch den Patienten angefordert werden kann. Ist diese Dosis erreicht, kann der Patient kein weiteres Schmerzmittel anfordern. Die Notwendigkeit ist sehr umstritten, da eine Steigerung der Sicherheit der Patienten nicht nachgewiesen werden konnte und Patienten die einen derartig hohen Schmerzmittelbedarf haben wahrscheinlich eine zusätzliche Analgesie benötigen, weil die Behandlung mit der PCA-Pumpe offensichtlich nicht ausreicht (Grass 2005).

Verfügbare Anwendungsmodi

1.) Dosierung auf Abruf

Eine festgelegte Bolus-Dosis wird auf Aufforderung verabreicht

2.) Kontinuierliche Infusion plus Dosierung auf Abruf

Eine kontinuierliche Analgetika-Infusion wird verabreicht und der Patient aktiviert zusätzlich eine Bolusgabe.

Dies sind die zwei am häufigsten angewandten Methoden. Die modernen PCA-Pumpen können meist beide Modi ausführen.

Weniger gut erforscht sind:

3.) Infusion auf Abruf

Auf Aufforderung wird eine Analgetika-Infusion über einen längeren Zeitraum verabreicht

4.) Vorprogrammierte variable Infusionsrate plus Dosierung auf Abruf

Die Pumpe wird so programmiert, dass sie zu unterschiedlichen Zeiten eine unterschiedlich konzentrierte Hintergrundinfusion verabreicht wird. Die Pumpe besitzt eine innere Uhr und zu bestimmten Zeiten wird die Analgetika-Dosis reduziert oder ausgeschaltet.

Zusätzlich appliziert sich der Patient per Knopfdruck eine Bolus-Dosis bei unzureichender Analgesie.

5.) Variable Feedback-Infusion plus Dosierung auf Abruf

Ein Mikroprozessor in der Pumpe variiert die Konzentration der Hintergrundinfusion entsprechend der vom Patienten angeforderten Boli (J. A. Grass 2005).

Systeme

Mechanisch funktionierende Einweggeräte für die PCA wurden in den späten achtziger Jahren entwickelt. Sie geben auf Anforderung z. Bsp. 0,5 ml ab und haben eine *Lockout*-Zeit von 6 min, ein Reservoir braucht so lange, um sich mechanisch wieder aufzufüllen. Die Menge des abgegebenen Opioids wird bestimmt, indem man die Konzentration des Opioids im Reservoir verändert. Wirksamkeit und Nebenwirkungen waren mit denen eines elektronischen Systems vergleichbar. Mechanische Pumpen

sind kleiner, leichter und kommen ohne Stromkabel aus. Die Handhabbarkeit sollte hierdurch vereinfacht, die Fehleranfälligkeit verringert und die Mobilität der Patienten gefördert werden (Robinson et al. 1992).

Elektronische PCA-Geräte erlauben mehr Flexibilität in der Befüllung und Programmierung, des Weiteren können sie individuell eingestellt werden. Der Zugang zur Kassette mit der Opioidlösung ist im Gegensatz zu den nicht-elektronischen Geräten meist durch ein Schloss erschwert und Missbrauch kann so vermieden werden. Fehlfunktionen im elektronischen System können jedoch zu schwerwiegenden Dosierungsfehlern, wie spontan abgegebene Bolusdosen oder unkontrollierten Abgaben aus der Spritze führen. Neuere Geräte minimieren das Auftreten solcher Fehler (Macintyre 2001). Moderne, sogenannte „smart intravenous infusion pumps“ können die Möglichkeit bieten, Fehlmedikationen zu vermeiden. Diese neuartigen Pumpen sind mit einer Software ausgestattet, welche die Medikamentendosierung überwacht und die Entscheidung der adäquaten Dosierung unterstützt und dadurch Überdosierung und Medikationsfehler vermeiden kann (Keohane et al. 2005; Rothschild et al. 2005).

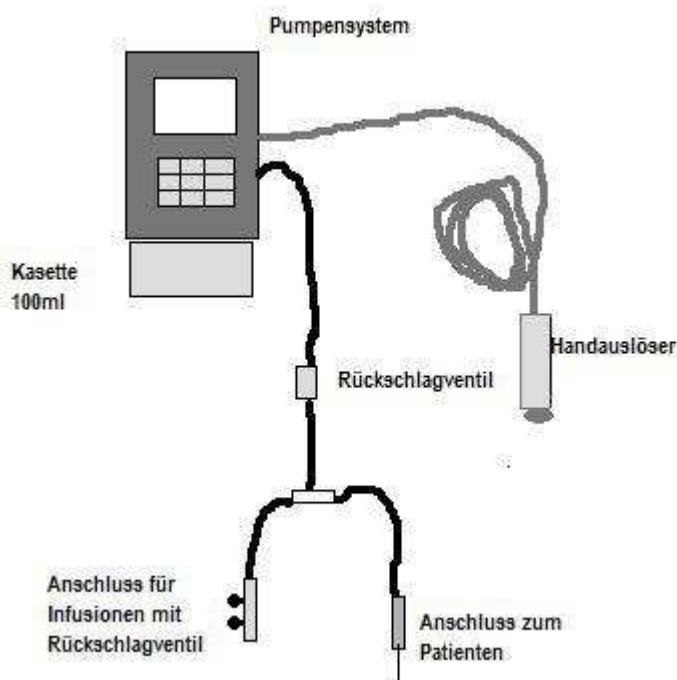


Abbildung 8: Schematische Darstellung einer modernen PCA-Pumpe zur i.v. PCA



Abbildung 9: Beispiel für eine i.v. PCA-Pumpe zur Administration von Morphin-Sulfat (**Wikimedia Commons 2010b**)

Wahl des Analgetikums

Üblicherweise werden für die i.v. PCA Opiode verwendet. Während in Deutschland vorwiegend Piritramid zum Einsatz kommt, wird in den meisten anderen Ländern Morphin verwendet (Grond et al. 2008). Generell ist jedoch auch die Verwendung von anderen Opioiden möglich. Reine μ -Agonisten sind hierfür am besten geeignet. Sie besitzen keine analgetische Höchstgrenze, die Dosissteigerung wird durch die mit steigender Dosis auftretenden Nebenwirkungen limitiert. Sie besitzen ein ähnliches Nebenwirkungsprofil, das zwischen Patienten jedoch interindividuell verschieden sein kann.

Morphin besitzt einen aktiven Metaboliten, Morphine-6-Glucuronid (M6G), der ebenfalls analgetisch wirkt und dem Morphin entsprechende Nebenwirkungen hervorruft. Nachdem Morphin in der Leber glucuronidiert wurde, wird dessen Metabolit M6G renal eliminiert. Somit ist die Verwendung von Morphin auf Patienten mit ausreichender Nierenfunktion mit einem Kreatinin von <2 mg/dl beschränkt, da es sonst zu einer Akkumulation des Wirkstoffes durch verzögerte Ausscheidung mit folgender respiratorischer Depression kommen kann (Osborne et al. 1986).

Piritramid hingegen kann bei Niereninsuffizienz uneingeschränkt verwendet werden, sollte bei Einschränkung der Leberfunktion jedoch nur sehr vorsichtig verwendet werden (Höhne et al. 2004).

Fentanyl, ein weiteres Opioid, flutet besonders schnell an, da es sehr lipophil ist. Es ist daher auch für die i.v. PCA sehr gut geeignet und kann besonders bei Morphin-intoleranten Patienten verwendet werden. Die Elimination von Fentanyl erfolgt hepatisch.

Weitere verwendbare Opioide sind Hydromorphon, Sulfentanil oder Pethidin, wobei letzteres bei Akkumulation seines Metaboliten Norpethidin zu erheblichen Nebenwirkungen des ZNS führen kann und daher nur unter strengster Indikation verwendet werden sollte (Grass 2005).

Eine weitere Möglichkeit ist die Verwendung von Tramadol für die i.v. PCA. Dieses Medikament wirkt an Opioidrezeptoren und über Nicht-Opioid-Mechanismen. Seine Bindung an den μ -Rezeptor ist 6000-mal schwächer als die von Morphin und es hat eine geringere Affinität zu κ - und σ - Rezeptoren. Tramadol verhindert des Weiteren die Aufnahme von Norepinephrin und Serotonin ins zentrale Nervensystem.

Tramadol als Analgetikum für die i.v. PCA wird vor allem in europäischen Ländern angewendet, da Tramadol in den USA nur zur oralen Verwendung zugelassen ist (Grass 2005). Die Wirksamkeit der i.v. PCA mit Tramadol wurde in mehreren Studien gut belegt (Ng et al. 1998; Erolçay & Yüceyar 2003; Silvasti et al. 2000).

Anwendungsregime

Es gibt derzeit kein standardisiertes Anwendungsschema für die i.v. PCA.

Zunächst sollte im Aufwachraum eine Titrierung bis auf ein akzeptables Schmerzniveau stattfinden, zum Beispiel auf < 4 von 10 Punkten auf einer visuellen Analogskala. Das Medikament der Wahl sollte zunächst manuell alle 3-5 min in kleinen Dosen verabreicht werden. Hierbei ist eine engmaschige Überwachung des Patienten angebracht, um bei einem unerwarteten Abfall der Atemfrequenz direkt eingreifen zu können und eine weitere Opioidgabe auszusetzen (Grass 2005). Eine übliche Programmierung für Morphin, Piritramid und Tramadol ist im Folgenden dargestellt (Diener 2008).

Tabelle 3: Beispiel der Programmierung einer PCA mit Tramadol, Piritramid oder Morphin bei Patienten mit durchschnittlichem Analgetikabedarf. Die Bolusrate beschreibt die Infusionsgeschwindigkeit (Diener 2008).

Parameter	Tramadol	Piritramid	Morphin
Konzentration	5 mg/ml	2 mg/ml	1 mg/ml
Bolus	0,3 mg/kg KG	2-4 mg	1-2 mg
Bolusrate	490 g/h	45 mg/h	60 mg/h
Basalrate	Inaktiviert	Inaktiviert	Inaktiviert
Lockout	5 min	5 min	5 min
Limit 1(4h)	200 mg/h	30 mg	30 mg
Limit 2(12h)	500 mg/h	45 mg	45 mg

Der Patient sollte eine ausreichende Schulung über die Bedienung der PCA-Pumpe erhalten (Diener 2008). Es können hiermit Frustration und gefährliches Fehlverhalten vermieden werden. Zum Beispiel ist es wichtig den Patienten darauf hinzuweisen, dass nur er und nicht andere Personen wie Familienangehörige den Auslöseknopf betätigen sollen.

Bei inadäquater Schmerzlinderung muss eventuell eine Reedukation des Patienten stattfinden und der Auslöseknopf auf seine Funktion hin überprüft werden. Es kann erwogen werden die Anforderungsdosis zu erhöhen, hierbei sollte der Patient darauf hingewiesen werden, dass dies zu einer Zunahme der Nebenwirkungen führen kann (Grass 2005). Die Zugabe von anderen Analgetika im Sinne einer multimodalen Therapie mit NSAR oder Coxiben sollte frühzeitig erwogen werden (Vadivelu et al. 2010).

Bei weiterhin bestehenden Schmerzen kann das Zufügen einer basalen Hintergrundinfusion erwogen werden (zum Beispiel 1mg Morphin/Stunde). Diese Entscheidung sollte nicht routinemäßig gefällt werden, da das Zufügen einer Hintergrundinfusion meist nicht das Schmerzniveau ausreichend senken kann und das Risiko für das Auftreten von gefährlichen Nebenwirkungen gesteigert wird. Somit sollte eine Hintergrundinfusion nur in Ausnahmefällen erwogen werden. Hilfreich kann sie vor allem bei opioidtoleranten Patienten sein (Jage & Heid 2006). Im Verlauf der Therapie sinkt der Opioidbedarf, da die Schmerzen in der Regel bei der Genesung

nachlassen. Hieran sollte die Basalrate angepasst werden. Grundsätzlich sollte mit der Hintergrundinfusion nicht mehr als 50% des gesamten Opioidbedarfs des Patienten gedeckt werden (Grass 2005).

3.2.1.1.2 Wirksamkeit

Viele Studien versuchen zu beantworten, ob die i.v. PCA wirksamer und sicherer als eine konventionelle Opioidtherapie zur Bekämpfung postoperativer Schmerzen ist. Der Begriff „konventionelle Opioidtherapie“ umfasst hierbei jede Schmerztherapie, die nicht vom Patienten selbst, sondern durch das Pflegepersonal gesteuert wird, sei es intravenös, intramuskulär, subkutan oder oral. Drei Übersichtsarbeiten fassen die Ergebnisse zusammen (Ballantyne et al. 1993; Walder, Schafer, Henzi & Tramèr 2001a; Hudcova et al. 2006). Die aktuellste von Hudcova et al. stellt fest, dass Patienten, die mit i.v. PCA behandelt wurden, weniger unter Schmerzen litten als mit einer konventionellen Analgesie, nur bei Patienten bei denen kardiochirurgischen Operationen durchgeführt worden waren, konnten kein Unterschied im Schmerzniveau festgestellt werden. Die Autoren erklären dies mit einem höheren Opioidverbrauch während kardiochirurgischen Operationen und einem damit verbundenen postoperativ anhaltendem analgetischem Effekt (Hudcova et al. 2006). Der Opioidverbrauch mit der i.v. PCA war in den ersten 24 h jedoch signifikant höher, als bei der konventionellen personalabhängigen Analgesie, danach konnte kein Unterschied mehr festgestellt werden. Die Patienten waren mit der i.v. PCA zufriedener. Der stationäre Aufenthalt verkürzte sich mit der i.v. PCA nicht signifikant. Pruritus war die einzige Nebenwirkung, die in der i.v. PCA-Gruppe signifikant häufiger auftrat.

Walder et al. konnten keinen Unterschied im analgetischen Effekt zwischen i.v. PCA und konventioneller Opioidtherapie feststellen. Ballantyne et al. fanden eine etwas bessere Analgesie mit der i.v. PCA, zudem bestätigten sie, dass die Patienten die i.v. PCA präferierten.

3.2.1.1.3 Nebenwirkungen und Komplikationen

Opioidabhängige Nebenwirkungen

Bei der i.v. PCA sind besonders die Nebenwirkungen relevant, die durch Opiode ausgelöst werden können, sie treten jedoch auch bei jeder anderen Form der Administration auf. Hierzu zählen Übelkeit und Erbrechen, Juckreiz, Schläfrigkeit, Atemdepression, Verwirrung, Obstipation und Harnverhalt (Grass 2005).

Die wahrscheinlich häufigsten und oft sogar therapielimitierenden Nebenwirkungen stellen Übelkeit und Erbrechen dar. Risikofaktor hierfür sind bestimmte Faktoren, die als Prädiktoren für PONV (post operative nausea and vomiting) ermittelt werden konnten. Hierzu zählen: Weibliches Geschlecht, PONV und Kinetosen in der Anamnese, Nicht-Raucher und Verwendung von postoperativen Opioiden (Gan et al. 2003).

Tabelle 4: Leitlinien zur Prophylaxe von PONV beim Vorhandensein von Risikofaktoren nach Gan et al. (Gan et al. 2003)

Risikofaktoren	Prophylaktische Behandlung/ Behandlungsstrategie
1-2	Ein Antiemetikum der Wahl
3-4	Serotonin-Antagonist + Droperidol oder Dexametason
> 4	Evtl. Totale i.v.-Anästhesie mit Propofol + Antiemetika oder Regionale Anästhesie

Droperidol kann direkt zur i.v. PCA hinzugefügt werden, hierdurch kann die Inzidenz von starker Übelkeit reduziert werden. Für andere Antiemetika konnten in einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 1999 in Verwendung mit der i.v. PCA keine eindeutige Wirksamkeit nachgewiesen werden. Eine Reduzierung der Häufigkeit von Erbrechen konnte bisher ebenfalls nicht eindeutig belegt werden (Tramèr & Walder 1999).

Zwischen den verschiedenen Opioiden konnten keine großen Unterschiede in der Wirksamkeit und im Nebenwirkungsprofil festgestellt werden, jedoch können Patienten individuell unterschiedlich auf Opiode mit Nebenwirkungen reagieren, sodass es sinnvoll sein kann, während einer Behandlung das Opioid zu wechseln (Woodhouse & Mather 1997).

Atemdepression ist die wohl schwerwiegendste Nebenwirkung von Opioiden und kann zu Hypoxämie mit Organschäden bis hin zum Tod führen. Das Auftreten von Atemdepressionen bei der i.v. PCA wird mit einer Wahrscheinlichkeit von 1,2% bis 11,5% beschrieben (Cashman & Dolin 2004). Patientenkontrollierte Analgesie besitzt diese Nebenwirkung betreffend einen negativen Feedbackmechanismus. Kommt es zu Sedierung und Atemdepression ist der Patient nicht mehr in der Lage den Auslöseknopf erneut zu betätigen. Dennoch tritt Atemdepression bei der i.v. PCA im Vergleich zu anderen Methoden der postoperativen Schmerztherapie ähnlich häufig auf (Baxter 1994). Zu berücksichtigen ist jedoch, dass das Auftreten von Atemdepression schwer zu evaluieren ist, da es selten vorkommt und so in Studien nur kleine Fallzahlen erreicht werden können. Des Weiteren ist Atemdepression als Nebenwirkung nicht eindeutig definiert und somit sind die Ergebnisse von Studien hierzu oft nicht vergleichbar (Macintyre 2001).

Spezifische Nebenwirkungen und Komplikationen

Bei Verwendung der i.v. PCA nach abdominalen Operationen kommt es signifikant häufiger zu Infektionen der Operationswunde (Horn et al. 2002). Die Autoren erklären diesen Zusammenhang mit einem kontinuierlich erhöhten Blutopioidspiegel, der die Immunantwort beeinflusst und so das Auftreten von Infektionen erleichtert.

Bei der i.v. PCA wird ein intravenöser Zugang benötigt, meist in Form einer peripheren Verweilkanüle am Unterarm oder an der Hand. Verweilkanülen unterliegen einem nicht zu unterschätzenden Risiko von Infektionen und Thrombophlebitiden, besonders bei nicht ausreichend hygienischer Handhabung, die mit unangenehmen Folgen für den Patienten einhergehen und zu einem verlängertem Krankenhausaufenthalt führen können (Maki et al. 2006; Campbell 1998a, Campbell 1998b). Weiterhin besteht ein Risiko für Nadelstichverletzungen und somit ein Risiko der Übertragung von Infektionskrankheiten, sowohl auf Seiten der Patienten als auch des medizinischen Personals. Mit ungefähr 500 000 Nadelstichverletzungen pro Jahr in Deutschland gehören sie zu den häufigsten Arbeitsunfällen im Gesundheitswesen und verursachen Kosten in Höhe von etwa 50 Millionen Euro (Wicker, Gottschalk, Rabenau 2007).

Schwerwiegende Nebenwirkungen können im Rahmen von Medikations- und

Programmierungsfehlern auftreten und zu ernsthaften Komplikationen führen. Hierfür können sowohl das PCA-System als auch Anwendungsfehler durch Personal oder den Patienten selbst verantwortlich sein (Viscusi 2008). Patienten können bei ungenügender Einweisung in die Bedienung den PCA-Knopf zum Beispiel für einen Notrufknopf halten oder der Knopf wird fälschlicherweise von der Familie, Besuchern oder dem Pflegepersonal bedient (Macintyre 2001). In der Literatur sind zahlreiche gefährliche Ereignisse und sogar Todesfälle beschrieben, die mit der Verwendung von i.v. PCA-Pumpen in Zusammenhang stehen (Syed et al. 2006). Technische Probleme wie Programmierungsfehler, das Abknicken und Verstopfen der Schläuche können auftreten. Bei der Verwendung der i.v. PCA kam es in einer Studie in 31% zu Problemen, deren Lösung einen hohen Aufwand verursachten, wie zum Beispiel Probleme mit der Programmierung oder Katheterfixierung, Batteriewechsel, Pumpversagen oder falsche Bedienung des Gerätes durch den Patienten (Grond et al. 2008).

3.2.1.2 Epidurale Patientenkontrollierte Analgesie

Eine weitere etablierte Methode der PCA ist die epidurale PCA (PCEA, patient controlled epidural analgesia). Es ist die zweithäufigste verwendete Methode der PCA nach der i.v. PCA (Grass 2005). Sie wird bei starken Schmerzen nach größeren abdominalen, thorakalen, orthopädischen Operationen und in der Geburtshilfe eingesetzt (Alon et al. 2003).

3.2.1.2.1 Aufbau und Anwendung

Ein Epiduralkatheter wird mit Hilfe einer Hohnadel in den epiduralen Raum eingebracht, dieser ist mit einem Schlauch mit einer programmierbaren PCA-Pumpe verbunden. Über einen Auslöseknopf kann der Patient sich selbst bei Bedarf einen Bolus des Analgetikums verabreichen. Die einstellbaren Parameter der PCEA unterscheiden sich nicht von denjenigen der i.v. PCA. (Anforderungsdosis, Lockout-Zeit, Hintergrundinfusion), feste Anwendungsregimen wurden jedoch nicht eindeutig festgelegt (AWMF 2007).

Im Gegensatz zur i.v. PCA ist bei der PCEA die Einstellung einer Hintergrundinfusion zu empfehlen, da hier meist Lokalanästhetika eingesetzt werden und mit diesen eine kontinuierliche neuronale Blockade aufrechterhalten werden soll (Liu et al. 1998).

Tabelle 5: Beispiel für die Einstellung der Parameter für die PCEA (Grass 2005)

Anforderungsdosis	2-6 ml
Lockout-Zeit	10-20 min
Hintergrundinfusion (falls angewendet,	3-10 ml/h
die Anforderungsdosis sollte	
entsprechend angepasst werden)	

Systeme

Meist werden für die PCEA die gleichen Systeme wie für die i.v. PCA verwendet. Die einzustellenden Parameter und benötigten Funktionen sind dieselben, daher werden keine speziell für die PCEA angepassten Pumpen benötigt. Durch diese Pumpen wird, wie zuvor beschrieben, die Mobilität des Patienten eingeschränkt (Banks & Pavy 2001). Tragbare, mechanische Einwegsysteme, wie sie auch für die i.v. PCA entwickelt wurden, können jedoch nur vorgegebene Parameter erfüllen, daher müssen für die PCEA andere Einwegsysteme verwendet werden. Ein für die Geburtshilfe entwickeltes Gerät gibt zum Beispiel 4 ml Bolusdosen aus einem 60 ml Reservoir ab, mit einer Lockout-Zeit von 15 min (Banks & Pavy 2001).

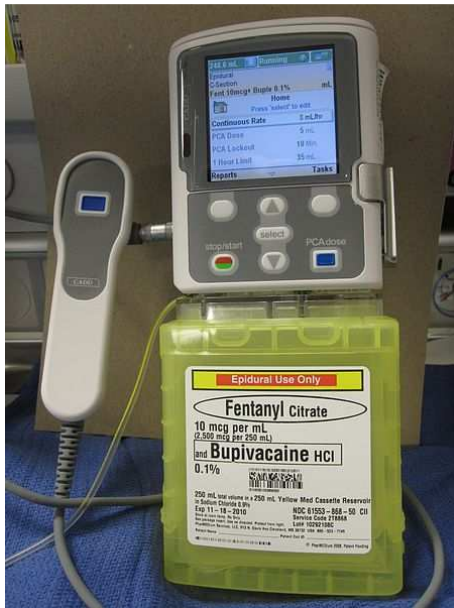


Abbildung 10: Beispiel für eine PCEA-Pumpe zur Administration von Fentanyl-Citrat und Bupivacain (Wikimedia Commons 2010a)

Anwendung

Sinnvoller Weise wird der Epiduralkatheter präoperativ angelegt und intraoperativ zur Epiduralanästhesie (EDA) genutzt. Nach großflächiger Desinfektion und unter sterilen Bedingungen wird die zu punktierende Stelle zunächst mit einem Lokalanästhetikum unterspritzt. Die Punktionshöhe richtet sich nach dem operativen Eingriff. Während zum Beispiel bei Operationen an der unteren Extremität eine lumbale Punktion vorgenommen wird, erfolgt bei großen abdominalen Operationen eine thorakale Anlage. Punktiert wird mit einer Tuohy-Nadel mit liegendem Mandrin. Folgende anatomischen Strukturen müssen passiert werden: Cutis, Subcutis, Lig. Supra-, Intraspinale und Lig. Flavum. Ist letzteres perforiert kommt es zu einem Nachlassen des Widerstandes. Es ist dann ein äußerst vorsichtiges Vorgehen von Nöten, da es sonst zu einer Duraperforation kommen kann. Hat man sich versichert, dass die Nadel im Epiduralraum liegt, kann der Epiduralkatheter 3-4 cm eingeführt werden. Eine subkutane Tunnelierung kann ein Dislozieren des Katheters verhindern und die Infektionsrate mindern (Standl & Gottschalk 2007).

Wahl des Analgetikums

Im Unterschied zur i.v. PCA kommen bei der PCEA meist eine Mischung aus Lokalanästhetika und Opioiden zum Einsatz, deren synergistische Wirkung direkt das nozizeptive System des Rückenmarks blockiert. Des Weiteren kann die Verwendung beider Substanzgruppen helfen, die jeweilige Dosis der Medikamente zu reduzieren. Durch die Senkung der Lokalanästhetikadosis kann ein besserer Differentialblock erreicht werden und durch eine niedrigere Opioidkonzentration wird das Risiko einer Atemdepression vermindert (Deutsche interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie (DIVS) 2009).

Lipophile Opioide wie Fentanyl oder Sufentanyl sind besser geeignet als hydrophile Opioide wie Morphin oder Hydromorphon, da sie bei der epiduralen Administration wirksamer sind (Wu et al. 2005). Des Weiteren diffundieren lipophile Opioide schneller durch die Dura mater in den Liquor cerebrospinalis und es ist dementsprechend mit einem schnelleren Wirkeintritt zu rechnen. Gleichsam kommt es im Vergleich zu den hydrophileren Opioiden zu einem schnelleren Auftreten von Nebenwirkungen. So kann nach der Anwendung von Sufentanil eine Atemdepression bis 3 Minuten nach Applikation auftreten, während bei Morphin bis zu 12 h nach Applikation damit zu rechnen ist (Standl 2007). In Deutschland sind nur Sufentanil und Morphin für die epidurale Schmerztherapie zugelassen (Deutsche interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie (DIVS) 2009).

Im Gegensatz zur perioperativen EDA soll bei der PCEA nur das nozizeptive System, nicht aber die Motorik blockiert werden. Es sollten daher langwirksame Lokalanästhetika in geringer Konzentration gewählt werden (Bupivacain 0,05%-1,25%, Levobupivacain 0,05%-1,25% und Ropivacain 0,1%-0,2%), um die von Lokalanästhetika verursachte Nebenwirkungen zu minimieren (Grass 2005). Wenn der freie, nicht an Transporteiweiße gebundene Anteil der Lokalanästhetika im Blut kritische Grenzen übersteigt, kann es zu schweren zerebralen und kardiovaskulären Intoxikationssymptomen kommen (Grond et al. 2008). Alter und Körpergröße müssen bei der Dosierung berücksichtigt werden. Bei älteren Patienten ist aufgrund der engeren Foramina intervertebralia ein geringeres Lokalanästhetikum-Volumen

erforderlich, während bei großen Patienten auf Grund des ausgedehnten Verteilungsraumes ein größeres Volumen benötigt wird (Standl & Gottschalk 2007).

3.2.1.2.2 Wirksamkeit

Die epidurale Anwendung von Analgetika führt zu einer raschen Analgesie und kann bei der Verwendung von Opioiden helfen, die systemisch wirksame Opioiddosis zu reduzieren, da das Analgetikum nicht direkt über eine Konzentrationserhöhung im Blut am zentralen Nervensystem wirkt. Es diffundiert bei der epiduralen Applikation zunächst durch die Dura mater in den Subarachnoidalraum und wirkt dort an den Opioidrezeptoren in der Substantia gelatinosa im Hinterhorn des Rückenmarks. Segmental afferente Schmerzimpulse werden so gehemmt (Standl & Gottschalk 2007). Allerdings diffundieren die Opiode auch ins Gefäßsystem, sodass es auch hier zu den typischen systemischen Opioidnebenwirkungen kommen kann.

Laut einer Metastudie ist eine kontinuierliche epidurale Analgesie (CEI, continuous epidural infusion) besser wirksam als die i.v. PCA (Werawatganon & Charuluxananan 2005). Auch die PCEA weist eine bessere analgetische Wirksamkeit als die i.v. PCA auf (Block et al. 2003; Wu et al. 2005; Dolin et al. 2002). Sowohl Ruheschmerz als auch Schmerz bei Bewegung können durch sie besser bekämpft werden. Die analgetische Wirkung der CEI ist besser als die der PCEA, jedoch nur dann wenn mit der CEI im Gegensatz zur PCEA ohne Hintergrundinfusion auch eine Steigerung der verwendeten Gesamtdosis an Analgetika verbunden ist (Wu et al. 2005). Mit einer erhöhten Gesamtdosis an Opioiden und Lokalanästhetika steigt auch die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen (Wu et al. 2005). Bei Titration auf ein ähnliches Schmerzniveau (gleiche VAS = visuelle Analog-Skala) verbraucht die PCEA hingegen weniger Analgetika als die CEI (Marlowe et al. 1989). Eine PCEA mit Hintergrundinfusion führte in einer Studie, wie die CEI, zu einem höheren Analgetikaverbrauch als eine alleinige PCEA bei gleicher VAS (Vallejo et al. 2007). Dennoch besteht der Trend zur PCEA mit Hintergrundinfusion, da diese, besonders bei Frauen während der Geburt, helfen kann, zusätzliche Analgetika-Bolusgaben durch den Arzt zu vermeiden. Dies legt nahe, dass die Schmerzreduktion ohne

Hintergrundinfusion nicht ausreichend ist. Die Zufriedenheit der Patientinnen mit und ohne Hintergrundinfusion scheint etwa vergleichbar (Halpern & Carvalho 2009).

Epidurale Analgesie ist besonders bei Hochrisikopatienten zu erwägen, da sie helfen kann das postoperative Outcome zu verbessern. Kardiale, thromboembolische und respiratorische Risiken können verringert und die Darmfunktion schneller wieder hergestellt werden (Liu & Wu 2007; Block et al. 2003).

3.2.1.2.3 Nebenwirkungen und Komplikationen

Nebenwirkungen

Übelkeit, Erbrechen und Sedierung treten bei der PCEA seltener auf als bei der i.v. PCA. Juckreiz stellt bei der Analgesie mit Opioiden mit ca. 60% eine der häufigsten Nebenwirkungen der epiduralen Administration dar. Besonders in Zusammenhang mit der Verwendung von Lokalanästhetika kann es durch eine Sympatikusblokade zu Vasodilatation und einem hiermit verbundenen Blutdruckabfall kommen. Des Weiteren können eine motorische Blockade und Taubheitsgefühle auftreten (Block et al. 2003).

Die CEI scheint zwar zu einer sinkenden Inzidenz von Juckreiz zu führen, doch das Auftreten von Übelkeit, Erbrechen und sensomotorische Blockade ist hier aufgrund der höheren applizierten Gesamtdosis an Opioiden und Lokalanästhetika häufiger (Wu et al. 2005).

Komplikationen

Das Legen eines epiduralen Zugangs ist wesentlich invasiver als das eines peripheren Verweilkatheters und daher vermehrt mit Komplikationen verbunden. Beim Anlegen kann es zu einer Perforation der Dura und damit zu einem Liquorverlustsyndrom mit postpunktionellen starken Kopfschmerzen kommen. Eine Fehlanlage des Katheters in den subduralen oder subarachnoidalen Raum führt zu ungleichmäßiger Ausbreitung einer sensomotorischen Blockade oder einer ungewünschter Spinalanästhesie (Standl & Gottschalk 2007).

Es können Nervenschäden verursacht werden, die einer frühzeitigen Intervention bedürfen. Versehentliche intravasale Injektion des Lokalanästhetikums führt zu

schweren Intoxikationen und kann durch Aspiration vor der Injektion vermieden werden. Eine Dislokation des Katheters kann die analgetische Wirksamkeit der PCEA einschränken (Wu et al. 2005). Die Gefahr der Entwicklung eines epiduralen Hämatoms besteht besonders im Zusammenhang mit der Anwendung von Antikoagulantien, Gerinnungsstörungen, multiplen oder blutigen Punktionversuchen, sowie bei Niereninsuffizienz (Standl & Gottschalk 2007). Infektionen treten mit steigender Therapiedauer gehäuft auf. Hierzu gehören Infektionen der Einstichstelle, und weitergeleitete Infektionen mit Abzessbildung im Epiduralraum (Reihnsaus et al. 2000). Daher sollte die Indikation für eine Fortführung der epiduralen Therapie täglich neu gestellt werden, da das Infektionsrisiko mit zunehmender Liegedauer steigt (Ranasinghe et al. 2008). Epiduralhämatome und Epiduralabszesse können über eine Kompression des Rückenmarks zu Rückenschmerzen, Blasenentleerungsstörungen, sowie sensiblen und motorischen Ausfällen führen. Erfolgt die Behandlung dieser Komplikationen zu spät, kann es zu einer bleibenden Querschnittslähmung kommen. Die Unterscheidung zwischen diesen Symptomen und den Symptomen einer sensomotorischen Blockade durch therapeutisch angewendete Lokalanästhetika ist hierbei essentiell (Standl & Gottschalk 2007).

3.2.1.3 Regionale Patientenkontrollierte Analgesie

Regionale Analgesie ermöglicht eine lokale Schmerztherapie ohne systemische Opioidwirkung. Es existieren verschiedene Techniken mit unterschiedlichen Anwendungsbereichen. So kann regionale Analgesie über perineurale, intraartikuläre oder inzisionale Katheter erfolgen. Je nach Operation werden Lokalanästhetika über einen Katheter in die jeweilige Region appliziert. Dieser ist im Falle einer regionalen patientenkontrollierten Analgesie (PCRA, patient controlled regional analgesia) mit einer programmierbaren PCA-Pumpe oder einer mechanischen Einweg-PCA-Pumpe (Ganapathy et al. 2000) verbunden.

In den letzten zwei Jahrzehnten hat die Zahl der ambulanten Operationen stetig zugenommen. Mit Verfahren der Regionalen Analgesie können geeignete Patienten mit Katheter zu Hause eine effiziente, sichere und praktikable Behandlung erfahren,

wenn bestimmte Bedingungen erfüllt werden und regelmäßige Nachuntersuchungen erfolgen (Rawal 2007).

3.2.1.3.1 Perineurale PCRA

Periphere Nervenblockaden sind besonders für orthopädische Operationen geeignet. Eine präoperative Anlage einer perioperativer Regionalanästhesie mit Katheter kann postoperativ weiter zur Schmerztherapie verwendet werden.

Die periphere Nervenblockade ist eine Technik, die schon in den 50er Jahren des vorherigen Jahrhunderts entwickelt wurde, erst in den 90er Jahren wurde die kontinuierliche periphere Nervenblockade jedoch auch für die postoperative Schmerztherapie verwendet (Boezaart 2006).

3.2.1.3.1.1 Aufbau und Anwendung

Aufbau

Es existieren derzeit 3 Techniken zur peripheren Nervenblockade.

Bei der nicht-stimulierenden Katheter Technik wird eine gesicherte Tuohy Hohnadel mit einem Nervenstimulator verbunden. Ein Strom von 0,3-0,5 mA mit einer Frequenz von 1-2 Hz und einer Dauer von 100-300 µs wird angelegt und die Nadel in das entsprechende Gebiet eingestochen bis eine adäquate motorische Reaktion beobachtet werden kann. Mit Hilfe einer Spritze wird aspiriert, um eine intravaskuläre Lage auszuschließen. Daraufhin wird ein Lokalanästhetikum oder NaCl-Lösung injiziert und ein Katheter 5-10 cm über die Nadel hinaus vorgeschoben. Die Nadel wird entfernt und der Katheter fixiert (Boezaart 2006).

Bei der stimulierenden Katheter Technik findet die Reizung des Nervs nicht nur über die Nadel sondern auch über einen speziellen Katheter statt. Zunächst wird ebenfalls eine Tuohy-Nadel mit einem Nervenstimulator versehen und ein Strom von 1-1,5 mA, einer Frequenz von 1-2 Hz und 100-300 µs appliziert. Bei einer entsprechenden motorischen Reaktion wird der Strom auf 0,3-0,5 mA reduziert und die Nadel soweit vorgeschoben bis eine gleichartige motorische Reaktion wie zuvor erreicht wird. Erst dann wird der Katheter über die Nadel vorgeschoben und dieser mit dem Nervenstimulator verbunden. Beim Vorschieben des Katheters wird darauf geachtet, dass die motorische Reaktion gleichbleibend ist, eventuell ist eine Korrektur der

Katheterposition nötig. Die wird daraufhin Nadel entfernt und der Katheter fixiert. Diese Technik hilft eine ungenaue Platzierung des Katheters und somit das Versagen der Schmerztherapie zu vermeiden (Boezaart et al. 1999)

Die Ultraschall-unterstützte Technik kann als alternative oder zusätzliche Methode gewählt werden. Sie ist besonders gut für oberflächlich liegende Nerven geeignet, aber tieferliegende Nerven, vor allem bei übergewichtigen Patienten können weniger gut identifiziert werden. Neuere Ultraschalltechniken könnten diese Probleme vermindern (Boezaart 2006).

Wahl des Analgetikums

Die perineurale PCRA erfolgt mit Lokalanästhetika. Als Zusatz wird meist noch Clonidin gewählt, da dieses die Dauer der Anästhesie und Analgesie verlängern soll (Singelyn et al. 1999). Die Ergebnisse zur Verwendung von Clonidin bei der perineuralen Anwendung sind jedoch inkonsistent und eher schwach (Murphy et al. 2000). Zudem ist es in Deutschland nicht für die regionale Schmerztherapie zugelassen (Deutsche interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie (DIVS) 2009). Auch für Opioide gibt es keine Evidenz, dass sie bei der peripheren Schmerztherapie einen klinisch relevanten Effekt besitzen (Picard et al. 1997).

Als Lokalanästhetikum werden langwirksame Lokalanästhetika wie Bupivacain oder Ropivacain in kleinen Konzentrationen (0,1%-0,2%) (Boezaart 2006) gewählt. Beide Substanzen sind ähnlich gut wirksam (Rawal et al. 2002), Ropivacain besitzt jedoch ein günstigeres Nebenwirkungsprofil (weniger kardiale Nebenwirkungen) (Axelsson et al. 2003).

Anwendung

Für die perineurale PCRA gibt es derzeit keine umfassenden Empfehlungen bezüglich der Einstellung der Parameter (*Lockout*-Zeit, Hintergrundinfusion, Bolusgröße) (Deutsche interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie (DIVS) 2009).

Initiale intraoperativ	Ladedosis	Hintergrundinfusion	Bolusdosis	Lockout-Zeit
0,5-0,75% Ropivacain, 0,3 ml/kg KG, max. 40 ml	0,1-0,2% Ropivacain 5-10 ml/h	0,1-0,2% Ropivacain 5-10 ml	30 min	

Tabelle 6: Beispiel für die Einstellung der Parameter bei einer perineuralen PCRA (Boezaart 2006)

3.2.1.3.1.2 Wirksamkeit

Die kontinuierliche perineurale Infusion zur postoperativen Schmerztherapie ist besonders gut für Operationen der oberen Extremität, insbesondere Schulteroperationen untersucht (Rawal et al. 2002). Gegenüber der einmaligen Injektion größerer Konzentrationen von Lokalanästhetika bringt sie den Vorteil, dass die Analgetikakonzentration und die Infusionsrate je nach Schmerzempfinden angepasst und bei Nebenwirkungen oder Komplikationen ausgesetzt werden kann (Boezaart 2006).

Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass der Einsatz von perineuraler PCRA gegenüber der kontinuierlichen Infusion einen dosissparenden Effekt von bis zu 70% haben kann (Iskandar et al. 1998). Dieser ist auf Grund der potentiellen Toxizität von Lokalanästhetika und der Gefahr einer systemischen Akkumulation dieser bei kontinuierlicher Infusion wünschenswert (Iskandar et al. 1998). Es ist anzunehmen, dass bei schmerzhafteren Operationen die PCRA Technik mit kontinuierlicher Hintergrundinfusion gegenüber der alleinigen Bolusdosis- Applikation zu bevorzugen ist, da die Schmerzen durch PCRA ohne Hintergrundinfusion nicht ausreichend bekämpft werden und damit die Patientenzufriedenheit sinkt (Singelyn et al. 1999).

Im Vergleich mit der i.v. PCA sind die analgetische Wirkung und die Patientenzufriedenheit mit der perineuralen PCRA gesteigert und besonders tägliche Aktivitäten zu Hause nach ambulanten Operationen werden erleichtert (Capdevila et al. 2006). Die PCRA erlaubt dem Patienten vor der Physiotherapie einen Bolus anzufordern, um die Nervenblockade zu erneuern (Boezaart 2006).

3.2.1.3.1.3 Nebenwirkungen und Komplikationen

Selten treten beim Anlegen von perineuralen Kathetern Verletzungen des jeweiligen peripheren Nervens auf. Vielmehr entstehen Nervenläsionen während der Operation durch direkte Verletzung und Diathermie, durch zu hohen oder langen Druck des Tourniquets (Blutleere), intraoperativ durch inadäquate Lagerung oder postoperativ durch zu enge Verbände und Gipse. Diese sekundären Schäden werden oft der Anlage der Katheter zugeschrieben, obwohl kein kausaler Zusammenhang nachgewiesen werden kann (Boezaart 2006).

Entsprechend der jeweiligen Region, in der die PCRA durchgeführt wird, können spezifische Nebenwirkungen auf Grund der beteiligten Strukturen auftreten. Bei der Durchführung einer interskalenären Blockade des Plexus brachialis können durch unbeabsichtigte Mitblockade des N. recurrens Heiserkeit, des Weiteren ein Horner Syndrom durch Mitblockade des Ganglion stellatum oder eine Mitblockade des N. phrenicus, die mit leichter Dyspnoe einhergeht, auftreten. Die Parese des N. phrenicus tritt wesentlich häufiger bei der interskalenären Plexusblockade mit Einzelinjektion auf, jedoch sollte auch die PCRA in dieser Region nicht bei Patienten mit respiratorischer Dysfunktion angewendet werden (Singelyn et al. 1999). Bei Anlage im Bereich des lumbalen Plexus kann es zu einer versehentlichen epiduralen oder spinalen Applikation kommen (Boezaart 2006). Durch die PCRA mit Hintergrundinfusion kann das Auftreten gegenüber der kontinuierlichen Infusion jedoch vermindert werden. Durch zu hohe Konzentration des Lokalanästhetikums kann eine unerwünschte Blockade des motorischen Systems auftreten (Singelyn et al. 1999). Das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen, Schwindel und Schlafstörungen kann gegenüber der intravenösen PCA auf Grund der fehlenden systemischen Opioidexposition signifikant verringert werden (Capdevila et al. 2006).

Lokalanästhetika wie Ropivacain und besonders Bupivacain besitzen einen potentiell myotoxischen Effekt. In der klinischen Anwendung ist das Auftreten von Muskelschäden zwar ein selten beobachtetes Phänomen und klinisch noch nicht ausreichend evaluiert, dennoch sollte eine Anwendung von großen Mengen dieser

Lokalanästhetika vermieden werden (Zink et al. 2007). Hierzu kann die PCRA durch Verringerung der verwendeten Gesamtdosis einen wichtigen Beitrag leisten.

Da die PCRA besonders für die ambulante Anwendung geeignet ist, müssen bestimmte standardisierte Bedingungen eingehalten werden um das Infektionsrisiko durch den Katheter zu minimieren. Der Katheter muss unter sterilen Bedingungen eingebracht werden, bei der PCA-Pumpe sollte es sich um ein geschlossenes System handeln, der Katheter sollte subkutan untertunnelt sein und der Patient sollte sich strikt an Hygienemaßnahmen halten (Rawal et al. 2002). Eine tägliche Katheterinspektion durch Fachpersonal muss des Weiteren erfolgen und bei Rötung, Schwellung oder Dauerschmerz muss der Katheter sofort gezogen werden. Das Auftreten von Infektionen ist selten, eine Erklärung hierfür kann sein, dass Lokalanästhetika eine bakteriostatische Wirkung besitzen und die PCRA oft bei orthopädischen Operationen angewendet wird, bei denen eine prophylaktische Antibiose üblich ist, um eine generelle Infektion der Wunde zu verhindern (Boezaart 2006).

Technische katheterassoziierte Probleme können zum Beispiel eine Abknicken und Dislozieren des Katheters darstellen. Das Dislozieren des Katheters und das Problem von Leckagen an der Eintrittsstelle des Katheters können durch Tunnelierung weitgehend vermieden werden (Boezaart 2006).

3.2.1.3.2 Intraartikuläre PCRA

Intraartikuläre Einzelinjektion von Lokalanästhetika und Adjuvantien wurden bisher erfolgreich für postoperative Analgesie nach diagnostisch-invasiven Untersuchungen der Gelenke (Arthroskopie) eingesetzt (Axelsson et al. 2008). Sie besitzen jedoch nur einen schwachen analgetischen Effekt, der auch nur kurz andauert (Møiniche et al. 1999). Die kontinuierliche oder patientenkontrollierte Applikation mit Hilfe eines intraartikulären Katheters kann die Analgesie verbessern und deren Dauer verlängern (Rawal et al. 1998). Für Schulteroperationen und Kreuzbandplastiken des Knies konnte eine gute Wirksamkeit einer intraartikulären PCRA mit Ketorolac, Morphin und Ropivacain nachgewiesen werden (Axelsson et al. 2008; Vintar et al. 2005). Der Zusatz von Ketorolac, einem NSAR, kann hierbei helfen die Gesamtmorphindosis, die zur effektiven Schmerztherapie benötigt wird, zu reduzieren. Ketorolac zeichnet sich durch

eine hohe Protein- und Gewebsbindung aus, daher wird der Transport des Medikaments über die Synovia und aus dem Gelenk heraus verlangsamt. Zusätzlich kann eine Ausschüttung von inflammatorische Zytokinen vermindert werden (Vintar et al. 2005).

Im Vergleich mit epiduraler oder perineuraler kontinuierlicher Infusion von ist die intraartikuläre kontinuierliche Applikation nach Kreuzbandplastik weniger gut analgetisch wirksam (Dauri et al. 2003).

Auch wenn die Zufriedenheit der Patienten gegenüber Plazebo und intravenöser Ketorolac Injektion bis zu 24h postoperativ gesteigert ist, kommt es bei alleiniger intraartikulärer PCRA nach Schulteroperation jedoch auch noch nach 7 Tagen bei 35-50% der Patienten zu Schlafstörungen auf Grund von Schmerzen (Axelsson et al. 2008). Die Ergebnisse hierzu sind inkonstant, so konnten sie für athroskopische Knieoperationen nicht bestätigt werden, da hier bei Patienten mit einer intraartikulären Infusion von Ketorolac, Morphin und Ropivacain signifikant weniger Schlafstörungen auftraten als in den Kontrollgruppen (Ng et al. 2006).

Drainagen werden als ein unabhängiger Risikofaktor für Wundinfektionen betrachtet und sind mit einer gesteigerten Inzidenz von 5%-25% assoziiert (Rasmussen et al. 2004). Daher muss bei intraartikulären Kathetern als Eintrittspforte für Erreger besonders auf steriles Arbeiten, Zeichen von Entzündung und Infektion geachtet werden. Die intraartikuläre Administration von hohen Dosen Lokalanästhetika hat, besonders für Bupivacain im Tierversuch und auch im Rahmen klinischer Erfahrungen bei jungen, gesunden Patienten gezeigt, dass es zu einer glenohumeralen Chondrolyse kommen kann. Vor Einführung der kontinuierlichen Infusion von Lokalanästhetika für die postoperative Schmerztherapie nach Schulteroperation ist diese Komplikation nur sehr seltenaufgetreten. Einige Hersteller von Infusionspumpen haben daher ihre Empfehlung für die kontinuierliche Applikation von Lokalanästhetika zurückgenommen (Fredrickson et al. 2010).

3.2.1.3.3 Inzisionale PCRA

Lokale Wundinfiltration von Lokalanästhetika kann postoperative Schmerzen verbessern. Besonders gut untersucht sind Einzelinjektionen nach Operationen, die im

Verlauf einen opioidsparenden Effekt aufweisen können (Vintar et al. 2002). Sie ist einfach, sicher und nicht teuer. Die Infiltration der chirurgischen Wunde mit Lokalanästhetika verhindert lokal die Schmerzweiterleitung, indem das nozizeptive System blockiert wird. Allerdings ist die Wirkung von Einzelinjektionen von kurzer Dauer, dies stellt eine Anwendungslimitation dieser Methode dar (Fredman et al. 2000).

Die Untersuchung verschiedener Anwendungsmöglichkeiten der inzisionalen PCRA brachte unterschiedliche Ergebnisse. Nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen konnte kein opioidsparender Effekt gegenüber Placebo beobachtet werden (Fredman et al. 2001). Nach laparoskopischer Cholezystektomie konnte eine intraperitoneale Applikation von Lokalanästhetika den Schmerz in den ersten vier Stunden deutlich senken, danach war jedoch kein zusätzlicher Effekt mehr zu verzeichnen (Gupta et al. 2002). Nach Kaiserschnitt (Fredman et al. 2000) und Brustaugmentation (Rawal et al. 2006) konnten gute analgetische Qualität und der positiven Einfluss auf die Patientenzufriedenheit belegt werden.

Wie bei den anderen Formen der PCRA werden langwirksame Lokalanästhetika verwendet. Es bestehen keine Empfehlungen zu Dosierung oder zur Verwendung von Adjuvantien. In einer Studie konnte zwischen der Anwendung von 0,25% und 0,5% Ropivacain kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die analgetische Wirkung festgestellt werden (Rawal et al. 2006).

Die inzisionale PCRA mit Hilfe eines Katheters und einer PCA-Pumpe kann die wiederholte Applikation von Lokalanästhetika vereinfachen. Wie bei der intraartikulären PCRA stellt der Katheter hier ein Infektionsrisiko dar, jedoch sind bisher keine schwerwiegenden Komplikation aufgrund dieser Tatsache aufgetreten (Fredman et al. 2000, Fredman et al. 2001; Rawal et al. 1998; Vintar et al. 2002; Rawal et al. 2006). Ein Bakterienfilter an der Spitze des eingebrachten Katheters kann helfen, das Risiko einer Infektion zu minimieren (Gupta et al. 2002).

Es besteht außerdem die Befürchtung, dass durch lokale Resorption der Lokalanästhetika die systemische Konzentration toxische Grenzwerte erreichen könnte. Tatsächlich kommt es zu einer Akkumulation der Plasmakonzentration über

die Zeit, allerdings blieben die erreichten Werte bisher unter der toxisch wirksamen Konzentration (Fredman et al. 2000).

In mehreren Studien wurden Einwegpumpen verwendet, da diese besonders zur ambulante Anwendung geeignet sind (Fredman et al. 2000; Gupta et al. 2002; Vintar et al. 2002). Hierbei kann es zu Zwischenfällen mit Applikation erhöhter Dosen des Lokalanästhetikums kommen. Da der Patient selbst für das Öffnen und Schließen eines Clips verantwortlich ist, der den Fluss der Lokalanästhetika-Lösung durch den Katheter regelt und er dabei auf eine Uhr schauen muss, ist diese Methode sehr fehleranfällig. Geht der Patient nicht sorgfältig mit der Pumpe um, kann dies dazu führen, dass das gesamte Reservoir der Lösung in die Wunde appliziert wird (Fredman et al. 2000). Dieses Problem kann natürlich bei jeder anderen Form der PCA auftreten, bei der ein solches System verwendet wird.

3.2.2 Nicht-invasive PCA-Verfahren

3.2.2.1 Iontophoretisches Patientenaktiviertes Transdermales System (iPATS)

Das iPATS stellte eine interessante Alternative zur herkömmlichen i.v. PCA dar. IONSYS® ist ein nicht-invasives System, welches Fentanyl mit Hilfe eines elektrischen Stromes an die Haut abgibt. Auf Grund eines technischen Fehlers wurde IONSYS® 2008 vom Markt genommen.

3.2.2.1.1 Aufbau und Anwendung

Aufbau

Das IONSYS-System® ist etwa scheckkartengroß und besteht aus zwei Komponenten, die sich in einem ca. 0,5 cm hohen Gehäuse befinden.

Die elektromechanische Komponente befindet sich im oberen Teil des Gehäuses und enthält eine Schaltplatte mit einem Schaltkreis, einen Energiewandler, Kondensatoren und eine Lithium-Batterie, außerdem einen Bedienknopf, eine rote Leuchtdiode und einen akustischen Signalgeber.

Die medikamentöse Komponente hat direkten Kontakt zur Haut und besteht aus einer Hydrogel-Anode, die den Wirkstoff Fentanyl-hydrochlorid enthält, und einer Hydrogel-Kathode ohne Wirkstoff (Mattia & Coluzzi 2007).



Abbildung 11: IONSYS®, Seite mit Hautkontakt, links: Hydrogel-Anode, rechts: Hydrogel-Kathode, rote Lasche zur Entfernung des Systems vom Patienten und zur Trennung der Komponenten

Funktion

Das System wird mit Hilfe einer selbstklebenden Beschichtung auf die Haut des äußeren Oberarm oder der Brust geklebt. Wird der Bedienknopf vom Patienten zweimal innerhalb von 3 Sekunden gedrückt, läuft ein Strom durch die Anode. Das Fentanyl-Hydrochlorid wird ionisiert. Die Haut, die mit einem pH von 7,4 negativ geladen ist, schließt den Stromkreis. Die positiv geladenen Fentanylmoleküle werden von den ebenfalls positiven Molekülen der Anode abgestoßen, ein Gleichstrom von 170 μ A läuft von Anode zur Kathode und ein Bolus von 40 μ g Fentanyl wird innerhalb von 10 Minuten an die Haut abgegeben (Mattia & Coluzzi 2007). Die Moleküle können in die Blutkapillaren diffundieren. Der fließende Strom ist hierbei so schwach, dass er für den Patienten nicht spürbar ist. Diesen Prozess bezeichnet man als Iontophorese. Sie bietet gegenüber anderen Möglichkeiten der Verabreichung von Opioiden mehrere Vorteile. Bei oraler Medikation müssen Opioide höher dosiert werden, da sie auf Grund des first-pass Effekt der Leber teilweise metabolisiert werden, bevor sie systemisch wirken können. Mit einer höheren Dosierung ergeben sich auch stärkere Nebenwirkungen, wie Übelkeit und Erbrechen (Power 2007). Bei IONSYS® können maximal sechs Dosen pro Stunde abgegeben werden. Während der zehnminütigen Aktivierung können keine weiteren Dosen abgegeben, der Patient wird somit vor Überdosierung geschützt. Nach 24 Stunden oder 80 abgegebenen Dosen, je nach dem was zuerst eintrifft, inaktiviert sich das System selbst. Es können keine weiteren Dosen abgegeben werden. Zur adäquaten Schmerztherapie muss nach 24 Stunden ein weiteres System angebracht werden oder es muss auf eine orale Schmerztherapie umgestellt werden. Die maximale Behandlungsdauer für die IONSYS® zugelassen war beträgt 72 h, in denen 3 Systeme angewendet werden können (Janssen-Cilag International N.V., Belgien 2007). Normalerweise sollte jedoch nur ein System angewendet werden und dann auf orale Medikation umgestellt werden. Bei erfolgreicher Aktivierung gibt das System einen langen Ton von sich. Die LED leuchtet während der Abgabe eines Fentanyl-Bolus kontinuierlich, danach blinkt die Diode entsprechend der Menge der bisher abgegebenen Boli (Power 2007). Hierbei repräsentiert jedes Aufblinken eine Abgabe von bis zu 5 Einzeldosen (40- 200 μ g). Die genaue Dosis ist also nicht ablesbar. Es ist davon auszugehen, dass eine ungefähre Abschätzung der gegebenen Dosis für

den klinischen Alltag ausreichend ist (Grond et al. 2007)

Durchführung der Behandlung

Nach dem operativen Eingriff und vor der Anwendung von IONSYS® wird mit Opioiden i.v. eine Basisanalgesie gewährleistet und der Patient auf ein annehmbares Schmerzniveau von ≤ 4 auf der numerischen Ratingskala (0=kein Schmerz, 10=stärkster vorstellbarer Schmerz) titriert (Grond et al. 2007). Es erfolgt ein Funktionstest des iPATS durch den Arzt oder das Pflegepersonal: der Bedienknopf des Systems wird im noch geschlossenen Beutel 2× innerhalb von 3 Sekunden gedrückt. Ein Signalton wird abgegeben, wenn das System funktioniert. Nach 4 Minuten ertönen 8 Doppelsignaltöne. Das System kann nun angewendet werden (Janssen-Cilag International N.V., Belgien 2007). Die 4 Minuten Wartezeit können genutzt werden, um andere Tätigkeiten zu verrichten, zum Beispiel zur Dokumentation, es sollte keine Arbeitszeit verloren gehen.

Die Haut des Patienten wird desinfiziert und gesäubert, es ist darauf zu achten, dass die Haut fettfrei und intakt ist, das heißt es dürfen an der zu beklebenden Stelle keine Wunden, Narben oder Tätowierungen vorhanden sein (Janssen-Cilag International N.V., Belgien 2007).

Die Verpackung von IONSYS® wird geöffnet und die Schutzfolie entfernt. Hierbei ist darauf zu achten, dass kein versehentlicher Hautkontakt mit dem Fentanyl-Gel hergestellt wird. Daher sollten beim Aufkleben Handschuhe getragen werden. Auch der Patient sollte darüber aufgeklärt werden, dass er es vermeiden sollte mit der Gel-Seite des Systems in Berührung zu kommen, sollte das Pflaster sich lösen. Bei versehentlicher oraler Aufnahme kann eine lebensbedrohliche Atemdepression folgen. Bei Hautkontakt sollte die Stelle sofort mit klarem Wasser gereinigt werden, Seifenkontakt muss auf Grund der resorptionssteigernden Wirkung vermieden werden (Janssen-Cilag International N.V., Belgien 2007).

Das iPATS wird nun, mit der LED nach oben, auf die gesäuberte Haut aufgeklebt. Die Ränder sollten über ca. 15 Sekunden angedrückt werden, um ein gutes Haften zu ermöglichen. Sollte sich das System lösen, kann versucht werden es mit hypoallergenen Pflastern zu fixieren. 8 Doppelsignaltöne signalisieren, dass das System

nicht vollständig haftet. Das System muss entfernt werden, sollte der Fixierungsversuch misslingen. Der Zeitpunkt der Applikation und der ersten Aktivierung durch den Patienten werden dokumentiert (Janssen-Cilag International N.V., Belgien 2007).

Der Patient wird nochmals in die Bedienung eingewiesen und eine erste Bolusgabe sollte unter der Aufsicht des Pflegepersonals oder des Arztes stattfinden (Janssen-Cilag International N.V., Belgien 2007).



Abbildung 12: Aufkleben des iPATS am Oberarm des Patienten (Mit freundlicher Genehmigung von Prof. L. Eberhart).

Während der Behandlung sollten die Vitalparameter des Patienten überwacht werden. Auf Grund der opioidtypischen Nebenwirkungen muss eine antiemetische und laxierende Therapie in Erwägung gezogen werden. Leuchtet die LED nach Aktivierung nicht durchgängig auf, sollte das System entfernt werden, das gleiche gilt, wenn das System 4-mal hintereinander piept. Es ist dann defekt und muss entfernt werden (Janssen-Cilag International N.V., Belgien 2007).

Der Patient sollte, wie bei jeder anderen Form der PCA, darüber aufgeklärt werden, dass nur er selbst das System bedienen soll, wenn er Schmerzen verspürt. Zu erwartende Nebenwirkungen sind hiermit, wie bei der i.v. PCA selbstlimitierend. Sollte eine Sedierung auftreten, ist der Patient nicht mehr in der Lage die Bedientaste erneut zu drücken, das Fentanyl kann metabolisiert werden und die Nebenwirkung lässt nach (Grass 2005).

Das System darf nicht nass werden, dies muss bei der Körperreinigung beachtet und

das System entsprechend geschützt werden. Desweiteren sollte der Patient darauf hingewiesen werden, dass er das System nicht selbst entfernen soll, es aber vor Verlassen des Krankenhauses entfernt sein muss.

Nicht zugelassen ist das System außerdem bei der Durchführung einer MRT, Kardioversion oder Defibrillation. Mit anderen elektronischen Geräten sind jedoch keine Wechselwirkungen zu erwarten. Das Gerät wird durch Zug an der roten Lasche entfernt, hierbei sollten aus den oben erwähnten Gründen Handschuhe getragen werden (Janssen-Cilag International N.V., Belgien 2007).

Das System wird entsorgt, indem man die unterschiedlichen Komponenten voneinander trennt. Durch erneutes ziehen an der roten Lasche trennt sich das Gehäuseunterteil vom -oberteil. Das Unterteil welches die Fentanylkomponente enthält, wird mit der klebenden Seite nach innen auf die Hälfte gefaltet und gemäß der BtM –Bestimmungen entsorgt. Die Elektronische Komponente muss im Altbatterieabfall entsorgt werden (Janssen-Cilag International N.V., Belgien 2007).

Besonderheiten der transdermalen iontophoretischen Administration

Wegen seiner pharmakokinetischen Eigenschaften ist Fentanyl ein geeigneter Wirkstoff für die Iontophorese. Er ist sehr lipophil und besitzt eine niedrige molekulare Masse, außerdem wird es im Gegensatz zu Morphin zu inaktiven Metaboliten abgebaut (Mattia & Coluzzi 2007).

Das iPATS wird auf den äußeren Oberarm oder die Brust aufgeklebt, da hier die beste Absorption des Wirkstoffes stattfindet (Gupta et al. 2005) Die Absorption bei inaktivem, aufgeklebtem System ist zu vernachlässigen (Grond et al. 2008). Pro Boli werden 40 µg Fentanyl appliziert, dies erwies sich als die Dosis, die eine bestmögliche Kombination von Wirksamkeit und Sicherheit gewährt (Power 2007). Des Weiteren wurde die Stromstärke von 170 µA ermittelt, die eine bestmögliche Applikation von 40 µg Fentanyl erlaubt (Sathyan, Jaskowiak, et al. 2005).

Die Bioverfügbarkeit von 40 µg Fentanyl beträgt nach der ersten Stunde 41%, nach 10 Stunden nahezu 100%, dies ist wahrscheinlich durch die Anpassung der Haut an die Iontophorese mit der Zeit begründet. Die Frequenz der Dosisapplikation hat jedoch keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit (Sathyan, Zomorodi, et al. 2005).

Die Pharmakokinetik von IONSYS® ist mit der einer i.v. PCA vergleichbar. In einer Studie wurde die Serumkonzentrationen von Fentanyl nach Applikation von 80 µg Fentanyl i.v. über 20 Minuten und nach 2-maliger Aktivierung eines iPATS (2×40µg innerhalb von 10 Minuten) verglichen. Ebenso wurden die Serumkonzentrationen nach Abschluss der jeweiligen Behandlung gemessen. Die Pharmakokinetik des iPATS ist mit der einer i.v. PCA vergleichbar. Somit kann auch ausgeschlossen werden, dass sich beim iPATS ein subkutanes Fentanyldepot ausbildet, dies wäre nicht erwünscht (Sathyan, Jaskowiak, et al. 2005).

Die Pharmakokinetik des iPATS bleibt durch demographische Patientenmerkmale wie Alter, Körpergewicht, Geschlecht oder ethnische Zugehörigkeit unbeeinflusst (Gupta et al. 2005)

3.2.2.1.2 Wirksamkeit

Wirksamkeit in plazebokontrollierten Studien

In drei plazebokontrollierten Studien mit jeweils ähnlichem Studiendesign konnte die Wirksamkeit von iPATS nachgewiesen werden (Chelly et al. 2004; Viscusi et al. 2006)(ALZA Corporation 2002). Nach größeren thorakalen, abdominalen oder orthopädischen Eingriffen und darauffolgender Einstellung der Patienten auf ein akzeptables Schmerzniveau mit i.v. Analgetika, wurde allen Patienten ein iPATS-System aufgeklebt. In allen drei Studien war das iPATS-System der Plazebobehandlung deutlich überlegen (Abb. 7).

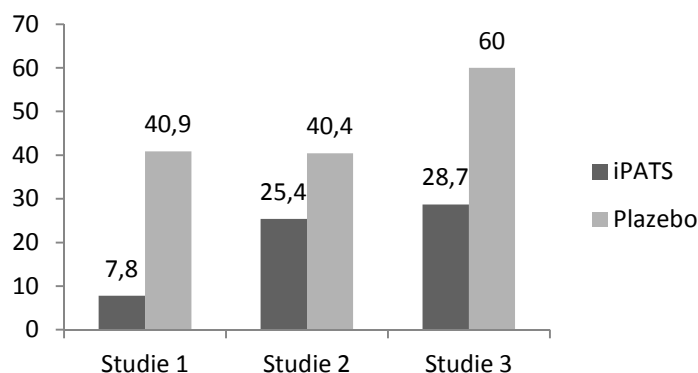


Abbildung 13: Anteil der Therapieabbrecher infolge unzureichender Therapie (Mattia & F. Coluzzi 2007)

Als Kriterien für den Erfolg der Therapie gelten die Ermittlung eines Schmerzscore am Behandlungsende und die Einschätzung des Behandlungserfolgs durch die Patienten und behandelnden Ärzte mit Hilfe einer vierstufigen Skala (schlecht-ausreichend-gut-ausgezeichnet). Das iPATS-System wurde bezüglich aller Parameter signifikant besser bewertet, die Wirksamkeit wurde ausreichend belegt.

Wirksamkeit in Vergleichsstudien

In vier klinisch randomisierten Vergleichsstudien wurde die Wirksamkeit von IONSYS mit der der i.v. PCA verglichen (Grond et al. 2007; Hartrick et al. 2006.; Minkowitz et al. 2007; Viscusi et al. 2004). Als primäre Wirksamkeitsparameter wurde die Beurteilung der Behandlung durch die Patienten nach 24 h festgesetzt (PGA, Patient Global Assessment). Alle Studien belegen, dass das iPATS im Vergleich zur i.v. PCA eine ähnliche analgetische Wirksamkeit besitzt. Die Behandlungen mit iPATS wurden im PGA als ähnlich erfolgreich bewertet wie die i.v. PCA (73,3-86,2% vs. 76,9%-87,5%), wobei unter „erfolgreich“ die Kategorien „gut“ und „ausgezeichnet“ fallen. Die PCA mit iPATS wurde sogar von signifikant mehr Patienten als „ausgezeichnet“ (39.1-46,6% vs. 29.9-36,6% der i.v. PCA) (Abb.8). Sowohl die Schmerzintensität nach 24h (NRS: 2.5-3.1 mit iPATS vs 2.4- 3.0 mit i.v. PCA) als auch der Anteil der Studienabbrecher (11.4%-25.9% mit iPATS vs. 11.0%-25.0% mit i.v. PCA) war bei beiden Gruppen vergleichbar (Grond et al. 2008).

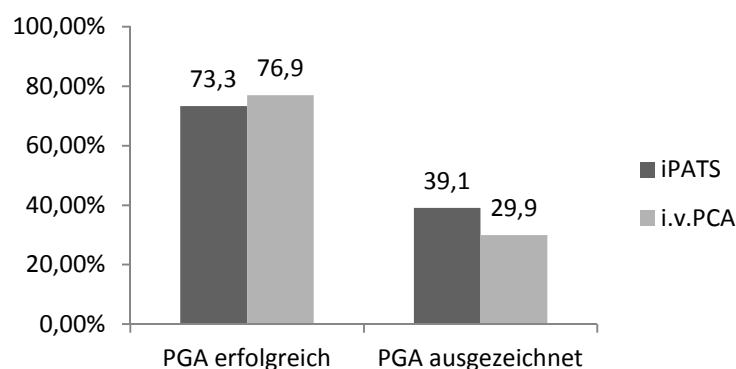


Abbildung 14: Bewertung im Patient Global Assessment (Grond et al. 2008)

3.2.2.1.3 Nebenwirkungen und Komplikationen

Auf Grund seines Wirkstoffes Fentanyl können bei der PCA mit dem iPATS opioid-typischen Nebenwirkungen auftreten. In den beschriebenen klinischen Vergleichsstudien konnte gezeigt werden, dass opioid-typischen Nebenwirkungen sowohl beim iPATS als auch bei der i.v. PCA ähnlich häufig auftraten (Grond et al. 2007; Viscusi et al. 2007). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Pruritus. Zum Abbruch der Studie führten hauptsächlich Übelkeit und Schwindel. Schwere Nebenwirkungen konnten bei weniger als 5% der Patienten beobachtet werden. Hierbei ist vor allem das Auftreten einer relevanten Atemdepression zu beachten (Atemfrequenz $<8/\text{min}$ und übermäßige Sedierung). Diese trat in keinem der über 1000 beobachteten Patienten auf, die mit dem iPATS behandelt wurden, bei der i.v. PCA kam es zu bei 5 von insgesamt 1313 Patienten zu einer Atemdepression (Grond et al. 2007; Viscusi et al. 2007).

Als iPATS-spezifische Nebenwirkungen können Hautreizungen an der Applikationsstelle beschrieben werden. Es kann zu Rötungen, Juckreiz und Blasenbildung kommen. Bei 9% der Teilnehmer der Studien in den USA traten Rötungen und Juckreiz auf (Viscusi et al. 2007). In der europäischen Studie wurden Hautreaktionen prospektiv, systematisch erfasst, hierbei waren sogar 44% der Patienten davon betroffen (Grond et al. 2007). In allen Studien waren die Hauterscheinung in der Regel jedoch leichten Ausmaßes und bildeten sich meist innerhalb kürzester Zeit wieder zurück, allerdings gab es auch Fälle bei denen sich eine bleibende Pigmentierung ausbildete.

3.2.2.1.4 Aktuelle Entwicklung

IONSYS® wird zurzeit nicht zur Behandlung von postoperativen Schmerzen verwendet. Am 4. September 2008 kam es zu einer Selbst-Aktivierung einiger Systeme einer Charge, die ausführliche Untersuchungen nach sich zogen. Zunächst wurde von einer versehentlichen mechanischen Aktivierung ausgegangen, hierfür konnte jedoch kein Anhalt gefunden werden. Bis zu diesem Zeitpunkt waren keine Fälle mit Überdosierung auf Grund von Selbstaktivierung des Systems aufgetreten. Hieraufhin wurde am 28. September 2008 die kommerzielle Verbreitung des Produktes eingestellt und eine Rückrufaktion eingeleitet. Ausführliche Untersuchungen des Systems haben bis zum

heutigen Zeitpunkt noch keine eindeutigen Ergebnisse erbracht, warum sich einige Systeme selbst aktivieren konnten. Einige der selbstaktivierten Systeme wiesen Korrosionen der bestückten Leiterplatte auf, ein ursächlicher Zusammenhang zu den Selbstaktivierungen konnte jedoch nicht bewiesen werden. Es bleibt abzuwarten, ob das System in Zukunft wieder auf dem Markt zugelassen wird oder ob die Produktion endgültig eingestellt wird (EMEA 2008, EMEA 2009).

3.2.2.2 Orale Patientenkontrollierte Analgesie

Mit zunehmender Popularität der intravenösen patientenkontrolliert Analgesie Ende der achtziger Jahre des letzten Jahrhunderts wurden auch Versuche unternommen die orale Patientenkontrollierte Analgesie (patient controlled oral analgesia, PCoA) zu etablieren (Karpman et al. 1989; Jones 1987).

Die augenscheinlichen Vorteile der Methode sind, dass PCoA nicht invasiv, einfach durchführbar und günstig ist. Orale Analgetika sind jederzeit verfügbar und viele unterschiedliche Medikamente stehen hierfür zur Verfügung (Coluzzi 1997).

3.2.2.2.1 Aufbau und Anwendung

Methoden und Systeme

Eine einfache Methode, PCoA durchzuführen ist dem Patienten eine vorgegebene Anzahl von Tabletten zu geben, die er in der Schublade seines Nachttischs verwahrt. Sobald er Gefühl hat ein Schmerzmittel zu benötigen, nimmt er eine der Tabletten und protokolliert die Zeit der Einnahme auf einem dafür vorgesehen Bogen. Hierfür ist eine ausführliche Aufklärung und Einweisung des Patienten erforderlich (Jones 1987; Karpman et al. 1989; Dallison 1991).

Um die Methode sicherer zu gestalten, kann der Patient zum Beispiel alle vier Stunden die maximale Dosis für diesen Zeitraum erhalten. So wird sichergestellt, dass selbst eine Einnahme aller Tabletten auf einmal kein Sicherheitsrisiko für den Patienten darstellt. Alle vier Stunden wird der Tablettenbestand dann vom Pflegepersonal dokumentiert und die fehlenden Tabletten ersetzt oder der Bestand entsprechend der Bedürfnisse des Patienten angepasst (Litman & Shapiro 1992).

Die Verwendung eines mit Klettband verschlossenen Beutels an einem Armband ermöglicht, dass der Patient die Medikamente, die im Beutel verwahrt werden immer mit sich trägt und so ein Missbrauch durch andere Patienten oder Angehörige verhindert werden kann (Pasero 2000).

Es ist auch eine Möglichkeit, dem Patienten nur eine einzige Dosis des verwendeten Medikaments zu verordnen. Sobald der Patient die Tablette genommen hat, ruft er sofort das Pflegepersonal, dass ihm daraufhin eine neue Tablette bringt, die er dann nimmt, wenn der sie benötigt. Das Problem hierbei kann darin bestehen, dass das Pflegepersonal zu lange braucht um die benötigte Dosis wieder aufzufüllen, sodass keine Tablette vorhanden ist, wenn der Patient sie eigentlich bräuchte. Auch wird der Arbeitsaufwand für das Pflegepersonal durch dieses Therapieregime nicht geringer als bei der üblichen konventionellen personalabhängigen Schmerztherapie (Kastanias et al. 2006).

Dasselbe Problem besteht, wenn dem Patienten regelmäßig durch das Pflegepersonal Medikamente angeboten werden und der Patient sie entweder annehmen oder ablehnen kann (Cegla et al. 2003). Der Arbeitsaufwand wird nicht verringert und es ist außerdem nicht sichergestellt, ob die regelmäßigen Angebote von Analgetika auch zeitnah erbracht werden können.

Die Modifikation eines für die i.v. PCA verwendeten Baxter-on-demand Gerätes für die PCoA bringt die Vorteile einer patientenkontrollierten Analgesie mit maximaler Unabhängigkeit der Medikamenteneinnahme vom Pflegepersonal und großer Sicherheit für den Patienten mit sich. Das Opioid kann nach Betätigung eines Aktivierungsknopfes in flüssiger Form wie mit einem Strohhalm getrunken werden. Das Gerät kann mit beliebigen Konzentrationen des verwendeten Analgetikums befüllt werden. Die Bolusdosis beträgt 0,5 ml mit einer Durchflussrate von 0,5 ml pro Stunde und einer relativen Lockout-Zeit von 60 min, d.h. vor Ablauf dieser Zeitspanne wird nur eine Teildosis abgegeben wenn der Aktivierungsknopf betätigt wird (Striebel, Römer, Kopf, et al. 1996).

Medication On Demand (MOD®) ist ein Gerät, dass die orale PCA einfach und sicher gestalten kann. Es besitzt einen Einwegeinsatz, der 8 Dosen einer Medikation enthält, die von der Krankenhausapotheke beladen wurde. Eine Lockout-Zeit kann individuell

mit Hilfe einer kabellosen Verbindung zu einem Laptop oder einem personal digital assistant Gerät (PDA) eingestellt werden. Radio frequency identification (RFID) ist eine neue Technik, die eine Identifikation eines Patienten über ein mit RFID ausgestattetes Armband ermöglicht. Möchte der Patient eine Dosis des Medikaments erhalten, muss er zunächst auf einem Touchpad des MOD®-Geräts sein derzeitiges Schmerzempfinden auf einer Skala von 0-10 eingeben. Wenn der Patient sich mit Hilfe seines RFID-Armbands daraufhin identifiziert, indem er es über die Vorderseite des Gerätes hält, wird die Einsatzschale des Geräts gedreht und eine Einzeldosis der Medikation kann entnommen werden. Die Daten über Uhrzeit der Entnahme und anderer Ereignisse sowie die NRS werden gespeichert und können in die elektronische Patientenakte übertragen werden (Conley 2006).

Besonderheiten der oralen Administration

Die Resorption und somit auch der Zeitraum bis zur Schmerzlinderung ist bei der PCoA langsamer als bei der intravenösen, transdermalen oder intranasalen Opioid-Applikation (Striebel, Römer, Kopf, et al. 1996). Schnell wirksame Opioide brauchen etwa 30 Minuten bis sie vollständig resorbiert sind, der Beginn der Schmerzlinderung liegt bei 10-30 Minuten (substanzabhängig) und die maximalen Analgesie bei 40-60 Minuten.

Die Bioverfügbarkeit ist durch einen ausgeprägten hepatischen first-pass-Effekt stark herabgesetzt, so dass für die PCoA Dosen von 2:1 bis 6:1 im Vergleich zur i.v. PCA gewählt werden müssen (Pearl et al. 2002).

Für die Behandlung von Durchbruchschmerzen bei Tumorerkrankungen in Kombination mit einer ATC (around the clock) Therapie ist die PCoA mit Opioiden gut geeignet, da diese Patienten wegen ihrer Erkrankung bereits mit den Wirkungen und Nebenwirkungen von Opioiden vertraut sind (Coluzzi 1997; Pearl et al. 2002; Conley 2006). Bei Opioid-naiven Patienten ist die Verwendung einer ATC-Therapie mit stark wirksamen Opioiden im Sinne einer oralen oder transdermalen Basaltherapie auf Grund der Unvorhersehbarkeit der Wirkung nicht zu empfehlen (Cegla et al. 2003).

Besonders nach abdominalen operativen Eingriffen kommt es oft zu Übelkeit und Erbrechen. Auch Opioide können diese Nebenwirkungen verursachen, dies macht die

Anwendung von oraler Medikation oft schwierig und wenig angenehm für den Patienten. Die Resorption wird durch Erbrechen verhindert, daher werden postoperativ oft andere Routen der Administration bevorzugt.

Bis zum Einsetzen der Darmfunktion wird postoperativ eine orale Ernährung oft ausgesetzt. In den ersten 24 Stunden postoperativ ist dem Patienten meist nur Flüssigkeit erlaubt. Die frühzeitige Einnahme einer oralen Medikation kann dennoch toleriert werden (Pearl et al. 2002).

3.2.2.2 Wirksamkeit

Kann der Patient den Einnahmezeitpunkt einer analgetischen Medikation in Tablettenform selbst bestimmen, zieht er dies der Gabe des gleichen Medikaments durch das Pflegepersonal vor. Auch das Pflegepersonal war zufrieden mit dieser Anwendungsmethode und gab an, hierdurch trotz aufwendigerer Patientenaufklärung langfristig Zeit zu gewinnen (Jones 1987; Karpman et al. 1989). Bei der postoperativen Behandlung mit dem Baxter-on demand Prototyp für die PCoA gab es keine signifikanten Unterschiede in der Schmerzintensität im Vergleich zur i.v. PCA und die Patientenzufriedenheit war ebenso vergleichbar (Striebel et al. 1998). Eine frühe Umstellung einer Behandlung von der i.v. PCA auf PCoA nach 24 Stunden kann eine ähnliche Schmerzlinderung ermöglichen und die Patienten gleichermaßen zufriedenstellen wie eine Weiterführung der i.v. PCA (Pearl et al. 2002).

Das MOD®-Gerät konnte in einer ersten Evaluation bei den Patienten eine hohe Akzeptanz erreichen, sodass 95% der Antworten eines Fragebogens nach einer 48 stündigen Behandlung von den Patienten positiv bewertet wurden. 95% des Pflegepersonals bewerteten das Gerät als einfach zu benutzen und 84% waren der Meinung, dass die Patienten ihre Schmerzen besser selbst kontrollieren könnten (Rosati et al. 2007).

3.2.2.3 Nebenwirkungen und Komplikationen

Die Nebenwirkungen der PCoA hängen unmittelbar mit dem verwendeten Medikament zusammen. Schnell wirksame Opioide sind die am häufigsten

verwendeten Medikamente, aber auch NSAR und andere Analgetika wie zum Beispiel NSAIDs können theoretisch verwendet werden. Die Wahl des Medikamentes ist abhängig von der Indikation.

Bei der Verwendung des modifizierten Baxter-on-demand-Geräts klagten einige Patienten über den bitteren Geschmack der wässrigen Morphin-Lösung (Striebel et al. 1998).

Sind keine *Lockout*-Zeiten vorhanden und kann der Patient die Einnahme des Medikaments völlig selbst bestimmen, besteht die Gefahr einer Überdosierung, die bei der Verwendung eines Opioids mit lebensgefährlicher Atemdepression einhergehen kann. Es konnte jedoch beobachtet werden, dass Patienten nach entsprechender Aufklärung sorgfältig und gewissenhaft mit der Medikation umgehen und insgesamt nicht mehr Schmerzmedikamente konsumieren als benötigt (Jones 1987; Karpman et al. 1989). Neuere Methoden der Verabreichung bei denen eine *Lockout*-Zeit einstellbar ist, können zu einer erhöhten Sicherheit beitragen (Conley 2006; Striebel, Römer, Kopf, et al. 1996).

3.2.2.3 Orale Transmukosale Patientenkontrollierte Analgesie

Die Applikation von Opioiden kann auch über die orale Mukosa erfolgen. Hierzu stehen verschiedene Administrationsformen zur Verfügung.

Das orale transmukosale Fentanylcitrat (OTFC, Actiq®) und die Fentanyl Buccaltablette (FBT, Fentora®) bieten die Möglichkeit einer schnellen Resorption von Fentanyl mit Vermeidung des First-pass-Effekts in der Leber.

Beide Methoden sind nicht für die postoperative Schmerztherapie zugelassen und werden nur zur Behandlung von Durchbruchschmerzen bei Opioid-toleranten Patienten mit Tumorschmerzen eingesetzt (Cephalon 2007; Darwish et al. 2010).

3.2.2.3.1 Aufbau und Anwendung

3.2.2.3.1.1 Oral-transmukosales Fentanylcitrat

OTFC ist eine Lutschtablette, aus einer Pulver-Arzneimittelmatrix bestehend, die auf einem Applikator angebracht ist. Im Mund wird diese an die Wange gelegt und mit

Hilfe des Applikators vom Patienten hin und her bewegt. Hiermit soll der Kontakt mit der Schleimhaut maximiert werden. Die Anwendung sollte über einen Zeitraum von 15 Minuten erfolgen, dann sollte die Dosiseinheit vollständig aufgebraucht sein.

OTFC kann bei bis zu 4 Episoden von Durchbruchschmerzen pro Tag angewendet werden. Das OTFC ist in verschiedenen Dosen von 200 µg bis 1600 µg erhältlich. Um eine für den Patienten optimale Dosis zu finden, muss eine schrittweise Dosisfindung nach einem festen Schema erfolgen (Cephalon 2007).

3.2.2.3.1.2 Fentanyl Buccaltablette

Die FBT soll die Resorption von Fentanyl über die orale Mukosa im Vergleich zum OFTC noch weiter steigern, indem sie mit Hilfe der Oravescent®-Technologie den lokalen pH-Wert ändert und somit die Permeabilität der oralen Mukosa erhöht.

Fentanyl ist eine lipophile Substanz und kann daher gut die Barriere der epithelialen Mukosa überwinden. Allerdings ist Fentanyl aus diesem Grund auch schlecht im hydrophilen Speichel löslich. Bei einem niedrigen pH prädominiert das Fentanyl in einer hydrophilen, ionisierten Form, während es bei einem höheren pH hauptsächlich in lipophiler, nicht-ionisierter Form vorliegt. Diese Eigenschaften hat man sich zu Nutze gemacht, in dem man eine Matrix entwickelt hat, die bei der Lösung im Mund durch Speichel zunächst mit Hilfe von Zitronensäure und CO₂ einen lokal sauren pH induziert, der die Lösung von Fentanyl im Speichel fördert. Darauf folgt mit Hilfe von freiwerdenden basischen Kationen eine Steigerung des pHs und das Fentanyl passiert in seiner lipophilen Form die epitheliale Mukosa (Darwish et al. 2010).

Die FBT kann für Patienten nützlich sein, die auf Grund von Mundtrockenheit Schwierigkeiten haben OFTC im Mund aufzulösen.

Besonderheiten der transmukosalen Administration

Beide Applikationsformen machen sich den Effekt der Resorption über die Mukosa zu Nutze. Diese ist durchlässiger als die Haut, gut durchblutet und es wird im Kontrast zur oralen Aufnahme der first-pass Mechanismus vermieden (Darwish et al. 2010). Bei der oralen Aufnahme wird Fentanyl zunächst über die V. porta zur Leber transportiert und dort zu ungefähr zwei Dritteln abgebaut, bevor es systemisch wirken kann.

Bei der Verwendung von OTFC werden etwa 25% der verwendeten Dosis über die buccale Mukosa resorbiert, während 75% mit dem Speichel verschluckt werden und dann aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert werden. Folglich kommt es zu einer initialen schnellen und einer verzögerten Resorption mit verlängerter Wirkung (Mystakidou et al. 2007).

Die initiale Wirkung kann mit der von intravenös applizierten Opioiden gleichgesetzt werden und ist somit eine adäquate Therapie von Durchbruchschmerzen (Zarth et al. 2007).

3.2.2.3.2 Wirksamkeit

3.2.2.3.2.1 Orales transmukosales Fentanylcitrat

Die Wirksamkeit von OFTC zur Behandlung von Durchbruchschmerzen bei Patienten mit Tumorschmerzen wurde mehrfach bestätigt.

Im Vergleich mit Plazebo (Farrar et al. 1998) und mit schnellwirksamen Morphin (MSIR, morphine sulfate immediate release) (Coluzzi et al. 2001) konnte eine signifikant bessere Schmerzlinderung bestätigt werden. OTFC bewirkt 15 min nach Applikation eine um ein Drittel stärkere Schmerzsensung als MSIR, so dass ein rascher Wirkeintritt angenommen werden kann (Coluzzi et al. 2001). In der Langzeitanwendung können 92% der Durchbruchschmerzepisoden erfolgreich behandelt werden und 61% der Patienten brauchen keine Dosissteigerung während der Therapie. Die Zufriedenheit der Patienten kann in der Langzeittherapie als „gut“ oder „exzellent“ eingeschätzt werden (Payne et al. 2001).

Auch in der postoperativen Schmerztherapie wurde die Wirkung von OFTC validiert (Ashburn et al. 1993; Lichtor et al. 1999). Zur Validierung einer Schmerztherapie eignet sich diese Patientenpopulation besonders gut, da hier von einem relativ standardisierten Schmerzmodell ausgegangen werden kann (Lichtor et al. 1999). Es kann hiernach angenommen werden, dass die Schmerzreduktion durch OFTC ähnlich wie die durch intravenöses Morphin ist und zu ähnlich hoher Patientenzufriedenheit führt (Lichtor et al. 1999).

3.2.2.3.2.2 Fentanyl Buccaltablette

Auch für die Wirksamkeit der FBT gibt es Evidenz. Gegen Plazebo bewirkt es eine konsistente und klinisch relevante Verbesserung der Schmerzintensität (Portenoy et al. 2006; Slatkin et al. 2007). Der Beginn der Schmerzreduktion wurde mit 10 min (Slatkin et al. 2007) bzw. 5 min (Farrar et al. 2010) beschrieben. Die Wirksamkeit wurde auch bei Patienten mit Durchbruchschmerzen bei chronischen Schmerzen die nicht auf Grund einer Krebserkrankung bestanden, nachgewiesen wie zum Beispiel bei chronischen Rückenschmerzen (Portenoy et al. 2007) und bei neuropathischen Schmerzen (Simpson et al. 2007).

Im Vergleich mit dem OTFC wird das Fentanyl bei der Anwendung der FBT mit OraVescent® Technologie schneller und in höherem Maße resorbiert. Die Absorption über die orale Mukosa wird mehr als verdoppelt (48% vs. 22% bei OFTC), daher ist die auch die absolute Bioverfügbarkeit gesteigert. Aufgrund dieser Ergebnisse sollte die Fentanyl-dosis mit der FBT um ca. 30% kleiner gewählt werden als für die OFTC (Darwish et al. 2010).

3.2.2.3.3 Nebenwirkungen und Komplikationen

Beide Anwendungsformen können typische Opioidnebenwirkungen verursachen, die in den vorhergehenden Kapiteln ausführlich besprochen worden sind, dazu zählen Schläfrigkeit, Übelkeit, Obstipation und Schwindel. Da jedoch die Patienten in den zugrunde liegenden Studien auf Grund ihrer Erkrankung auch überwiegend zusätzlich mit retardierten oralen Opioiden behandelt worden sind, ist es schwer zu beurteilen, auf welche Medikation die Nebenwirkungen ursprünglich zurückzuführen sind (Coluzzi et al. 2001). Lokale Nebenwirkungen wie Schleimhautreizungen und Zahnfleischbluten können zudem auftreten (Cephalon 2007). Bei der FBT treten diese bei bis zu 10% der Patienten auf, meist sind diese Nebenwirkungen jedoch mild und führen nicht zur Unterbrechung der Therapie (Darwish et al. 2010).

Für die FBT wurde 2008 eine Sicherheitswarnung herausgegeben, nachdem einige schwere Komplikation und Todesfälle bei der Behandlung mit der FBT aufgetreten waren. Die Anwendung bei nicht opioid-toleranten Patienten, Überdosierung und die unvorschriftsmäßige Substitution anderer Opioid-Analgetika durch FBT werden als

Gründe aufgeführt. Daher sollte FBT nur bei gegebener Indikation und unter engmaschiger Überwachung angewendet werden. Es wird ausdrücklich empfohlen FBT nicht zur postoperativen Schmerztherapie, bei Sportverletzungen oder Kopfschmerzen anzuwenden. Eine Substitution z.B. von Actiq® sollte nur nach vorgegebenem vom Hersteller vorgegebenem Schema erfolgen (U.S. Food and Drug Administration 2008).

3.2.2.4 Intranasale Patientenkontrollierte Analgesie

Nachdem lange Zeit durch die intranasale Anwendung hauptsächlich eine lokale Wirkung auf die nasale Mukosa erzielt werden sollte, spielt diese Route der Administration in den letzten Jahren zunehmend auch für die systemische Applikation von Medikamenten eine Rolle (Viscusi 2008). Die große Oberfläche, eine konstante Temperatur, hohe Permeabilität und eine ausgeprägte Vaskularisation der nasalen Mukosa erleichtern eine schnelle systemische Absorption nasal applizierter Medikamente (Stoker et al. 2008).

3.2.2.4.1 Aufbau und Anwendung

Systeme

Für die intranasale Applikation von Analgetika gibt es von verschiedenen Firmen unterschiedliche Systeme. Diese Systeme sollen bei der Anwendung eine möglichst konstante Menge des verwendeten Medikaments pro Aktivierung versprühen. Abweichungen in der Dosiermenge können jedoch nicht gänzlich vermieden werden, so beträgt die Variation von modernen Systemen (Ing. Erik Pfeiffer GmbH, Deutschland und Valois, SA, France) etwa 2%, während die Dosis-Variationsbreite eines der ersten Geräte für die intranasale PCA, ein abgewandeltes i.v. PCA-System (Baxter PCA-on demand System) 85%-135% beträgt (Dale et al. 2002).

Unterschiedliche Geräte haben verschiedene *Lockout*-Zeiten. Ein Gerät in dem sich ein Reservoir mechanisch erst nach einiger Zeit wieder komplett auffüllt, führt zu frustrierender Betätigung des Auslösemechanismus bei Nichtbeachten der *Lockout*-Zeit. Ein mechanisches Gerät für die intranasale PCA Applikation ist das Go medical (Go Medical, Subiaco, Perth, Western Australia), mit einem Gesamtvolumen von 11 ml und einem Bolusvolumen von 180 µl. Es produziert Tropfen in der Größe von 80 µm

Durchmesser. Ein Reservoir das sich innerhalb von 3 min wieder auffüllt, erzeugt eine relative *Lockout*-Zeit. In einer Studie zeigte sich eine Ausfallrate von 9,6%, da das Gerät um sachgerecht zu funktionieren weitgehend aufrecht gehalten werden musste, dies jedoch durch die Befestigung desselben am Handgelenk nicht immer möglich war (Hallett et al. 2000).

Besonderheiten der nasalen Administration

Die intranasale Administration kann auch erfolgen, wenn durch postoperative oder opioidbedingte Übelkeit und Erbrechen die orale und auch oral transmukosale analgetische Therapie nicht möglich sind. Wie die iontophoretisch transdermale und die oral transmukosale Therapie umgeht die nasale Administration den first-pass Effekt der Leber. Allerdings ist die nasale Mukosa das Gewebe mit der zweihöchsten Vorkommen von Cytochrom P450 und dessen Aktivität scheint die der Leber sogar zu übersteigen, so dass es fraglich ist, ob es einen nasalen first-pass Mechanismus gibt. Allerdings ist die klinische Signifikanz dieser Forschungsergebnisse unklar (Dale et al. 2002).

Die Absorption über die nasale Mukosa hängt von der Ionisation des verwendeten Medikaments ab, die Lipidlöslichkeit scheint allerdings nicht ausschlaggebend zu sein. Bei der Abschätzung der Bioverfügbarkeit eines nasal applizierten Medikaments muss beachtet werden, dass diese durch die mukociliare Clearance herabgesetzt werden kann (Dale et al. 2002). Die anatomische Nähe der olfaktorischen Mukosa zum subarachnoidalen Raum legt nahe, dass bei der nasalen Administration ein Teil des Medikaments die Blut-Hirn-Schranke umgeht und in den Liquor gelangen kann (Dale et al. 2002).

Das maximale Volumen das pro Nasenloch verabreicht werden kann beträgt 150 µl. Insgesamt kann also ein Volumen von 2×150 µl, also 300 µl verabreicht werden. Höhere Dosen führen zu einer Entleerung der überschüssigen Flüssigkeit in den Rachen oder aus dem Nasenloch heraus. Daher kann nicht die Menge einer verwendeten Lösung verändert werden, sondern nur deren Konzentration. Solch kleine Mengen erfordern also hohe Konzentrationen, welche potentiell zu Schleimhautirritationen führen können. Daher wird versucht, die Eigenschaft der verwendeten Lösungen so zu

verändern, dass zum Beispiel eine schnelle Penetration der nasalen Mukosa erreicht werden kann oder durch eine erhöhte Viskosität die Clearance der Nasenhöhle verlangsamt wird (Dale et al. 2002). Die niedrige Kapazität der Nasenhöhle bringt auch einen intrinsischen Sicherheitsmechanismus mit sich. Die Mukosa der Nase braucht etwa 15 min bis die Medikamentenlösung absorbiert wird. Wird in diesem Zeitraum eine weitere Dosis administriert läuft die überschüssige Lösung aus der Nase heraus oder wird verschluckt (Stoker et al. 2008)

Wahl des Analgetikums

Für die intranasale Applikation können eine Vielzahl von Medikamenten verwendet werden.

Am besten sind hierfür Opioide untersucht. Reine μ -Agonisten aber auch Partialagonisten wie Butorphanol können verwendet werden (Dale et al. 2002).

Die Bioverfügbarkeit von Fentanyl beträgt bei der intranasalen Anwendung etwa 70% (Toussaint et al. 2000). Die Wirksamkeit wurde in mehreren Studien belegt (Toussaint et al. 2000; Striebel, Oelmann, Spies, Rieger, et al. 1996a; Striebel, Olmann, Spies & Brummer 1996). Aber auch Morphin (Stoker et al. 2008), Sufentanil (Mathieu et al. 2006) Alfentanil, Meperidin oder Diamorphin können verwendet werden (Hallett et al. 2000). Meperidin kann bei einer Bioverfügbarkeit von 71% zu zuvor bereits erwähnten unangenehmen ZNS-Nebenwirkungen führen und hat bei der nasalen Anwendung zusätzlich einen unangenehmen brennenden Geschmack (Hallett et al. 2000).

Ketorolac, ein NSAR ist ähnlich wirksam wie Morphin und Meperidin und kann intranasal angewendet werden. Es kann bei einer multimodalen Therapie einen opioidsparendem Effekt haben und somit auch helfen, opioidtypische Nebenwirkungen zu reduzieren (Moodie et al. 2008). Es ist jedoch in Deutschland seit 1999 nicht mehr zugelassen (Heck & Fresenius 2007).

3.2.2.4.2 Wirksamkeit

Im Vergleich mit der konventionellen personalabhängigen Analgesie (Tramadol, Metamizol, Acetaminophen, Meperidin, Codein und Diclofenac allein oder in Kombination) ist die Anwendung von patientenkontrolliertem intranasalem Fentanyl

überlegen. In einer Pilotstudie konnten eine höhere Patientenzufriedenheit und niedrigere Schmerzscores erreicht werden (Striebel, Olmann, Spies & Brummer 1996). Es können bei der intranasalen Applikation von Fentanyl ähnliche Schmerzscores wie bei der i.v. Administration erreicht werden, allerdings muss intranasal aufgrund der niedrigeren Bioverfügbarkeit eine um 30% höhere Fentanyldosis gewählt werden (Striebel, Oelmann, Spies, Rieger, et al. 1996b; Toussaint et al. 2000). 79% der Patienten mit einer intranasalen PCA mit Diamorphin behandelt wurden, würden dieses gerne wieder verwenden (Hallett et al. 2000).

15 mg intranasales Morphin mit Chitosan, einem mukoadherentem Hilfsstoff können eine ähnliche Schmerzsenskung über 4 Stunden (TOTPAR4, total pain relief through 4 hours) erreichen wie 7,5 mg i.v. appliziertes Morphin. Dennoch wurde eine niedrigere Dosis von 7,5 mg Morphin intranasal in der Gesamtbewertung durch die Patienten aufgrund der besseren Verträglichkeit bevorzugt (Stoker et al. 2008).

Eine Dosis von 30 mg Ketorolac intranasal kann helfen, die Gesamtopioiddosis einer i.v. PCA zu reduzieren (Moodie et al. 2008).

3.2.2.4.3 Nebenwirkungen und Komplikationen

Bei der intranasalen PCA spielen besonders die opioidinduzierten Nebenwirkungen eine wichtige Rolle. Übelkeit und Erbrechen können bei der Verwendung von Fentanyl bei bis zum 22% bzw. 13% der Patienten auftreten (Striebel, Olmann, Spies & Brummer 1996).

Bei intranasaler Applikation von Opioiden kann es zudem zu Reizungen der Nasenschleimhaut mit Niesen und Halsreizungen kommen. Auch bitterer Geschmack und eine verstopfte Nase wurden bei der Verwendung von Morphin beobachtet (Stoker et al. 2008). Vor allem bei der Verwendung von Meperidin und Butorphanol wurde ein schlechter Geschmack beobachtet, bei Fentanyl blieb diese Nebenwirkung bisher aus. Langzeitanwendung kann zu Nasenbluten, Rhinitis, Pharyngitis, Infektion der oberen Atemwege und dem Verstopfen der Nasennebenhöhlen führen (Dale et al. 2002). Meist werden diese lokalen Nebenwirkungen als mild bis moderat beschrieben (Stoker et al. 2008).

Technische Probleme mit der Verwendung des PCA-Geräts und hierauf folgende frustrane Dosisanforderungen können zum Therapieabbruch führen. Ein Gerät das nur in aufrechter Position richtig arbeiten kann, kann bei unsachgemäßer Anwendung zu erschwerter Benutzung führen (Hallett et al. 2000).

3.2.2.5 Transpulmonale Patientenkontrollierte Analgesie

Die pulmonale Administration von Medikamenten bringt ähnlich wie die intranasale Anwendung einen schnellen Wirkeintritt, vermeidet den First-pass Effekt und ist nicht-invasiv. Die große Oberfläche der Lunge, ihre hohe Permeabilität und die hohe Vaskularisation erleichtern auch hier eine schnelle Absorption von Stoffen ins Blut. Das Medikament muss sich im alveolären Bereich absetzen können, dies kann nur bei einer Aerosolgröße von 1-3 μm und einer exakten Kontrolle der Atemtechnik gewährleistet werden (Thippawong et al. 2003).

Mit den üblichen Verneblern wird nur eine niedrige Bioverfügbarkeit von transpulmonal appliziertem Morphin erreicht (Thippawong et al. 2003) und individuell benötigte Dosen schwanken aufgrund der unterschiedlichen Atemmuster beträchtlich, auch wenn andere Faktoren möglichst standardisiert sind (Higgins et al. 1991). Atemgesteuerte Luftzerstäuber, die eine bessere Bioverfügbarkeit durch orale Inhalation von Medikamenten in Aerosol-Form ermöglichen sollen, wurden daher entwickelt. Das AERx[®] PMS ist ein tragbares, batteriebetriebenes, mikroprozessorbetriebenes Gerät, das atemgesteuert arbeitet und Patienten über leuchtende Dioden unterschiedlicher Farbe beim Atemvorgang leitet. Somit können inspiratorischen Flowraten mit einer optimalen Spannweite erreicht werden (Thippawong et al. 2003).

AeroLEF[™] (YMBiosciences Inc.) ist eine Mischung aus freiem und liposomgekapseltem Fentanyl. Der freie Fentanyl-Anteil wirkt sofort analgetisch und der liposomgekapselte Anteil bringt eine verzögerte Wirkung mit sich, soll also eine schnelle und langanhaltende Analgesie ermöglichen. Mit Hilfe eines atemgesteuerten Luftzerstäubers kann der Patient die Anwendung selbst titrieren und auf sein individuelles Bedürfnisse anpassen (Chan et al. 2004). Über 80% der Patienten konnten in einer Studie postoperativ ihre Schmerzen auf ein mildes Niveau titrieren und 89%

der Patienten konnten innerhalb von 10 min eine spürbare Schmerzlinderung erfahren. Bei 56% der Patienten hielt eine effektive Analgesie für mehr als 2 Stunden an (Clark et al. 2008). Eine Phase IIb Studie wurde bereits abgeschlossen und die internationale Vermarktung von AeroLEF™ steht bevor.

Ob sich diese Erkenntnisse für die postoperative Patientenkontrollierte Analgesie nutzen lassen, muss in Zukunft gezeigt werden. Es stehen bisher keine Systeme mit *Lockout*-Zeit zur Verfügung, sodass eine relative Gefahr der Überdosierung besteht. In der bereits erwähnten Studie konnten neben den üblichen opioid-typischen Nebenwirkungen keine schwerwiegenden Sicherheitsrisiken festgestellt werden, obwohl es auch hier potentiell zu Atemdepression kommen kann (Clark et al. 2008).

3.3 Prozesskostenanalyse

Bei der mehrmaligen Beobachtung des personalgebunden Handlungsablauf mit dem iPATS wurde der zuvor aus dem Prozessmodell entwickelte Sequenzerhebungsbogen leicht modifiziert. Nach der Sequenz Nummer 5 des Sequenzerhebungsbogens A) wurde eine weitere Sequenz, eine Wegezeit, die zuvor nicht beachtet worden war, eingefügt. Die Sequenzerhebungsbögen B) und C) blieben unverändert.

Die Sequenz Nummer 14 des Sequenzerhebungsbogens A) und Sequenz Nr. 7 des Sequenzerhebungsbogens B) traten im Zeitraum der Erhebung nicht auf, sodass sie mit einer Auftretenswahrscheinlichkeit von 0 gleichgesetzt wurde. Sie wurden dennoch nicht entfernt, da ihr Auftreten grundsätzlich als wahrscheinlich erachtet wurde.

Bei keiner der 22 Patientinnen kam es zu technischen Schwierigkeiten bei der Anwendung mit IONSYS® (Sequenzerhebungsbogen B, Sequenz Nr. 7) (Sequenzerhebungsbögen, siehe Anhang 8.1).

Für den Handlungsablauf mit dem iPATS konnte bei einer Therapiedauer von einem Tag eine durchschnittliche Gesamtpersonalbindungszeit von 32 Minuten (± 6 min) ermittelt werden. Hierbei betrug die ärztliche Personalbindungszeit 30 Minuten und die pflegerische Personalbindungszeit 2 Minuten.

Tabelle 7: Zuordnung der Personalbindungszeiten zu den einzelnen Arbeitsschritten. Aufschlüsselung nach Sequenzerhebungsbögen

Sequenzerhebungsbogen	Durchschnittliche Personalbindungszeit (\pm Standardabweichung)
A) Aufbau und Anwendung	12 min (± 3 min)
B) Schmerzdienstvisite	10 min (± 2 min)
C) Abbau und Entsorgung	10 min (± 4 min)

Tabelle 8: Zuordnung der Personalbindungszeiten zu den einzelnen Arbeitsschritten. Aufschlüsselung nach Teilprozessebenen

Teilprozessebene	Durchschnittliche Personalbindungszeit (± Standardabweichung)
Bereitstellung	2 min (± 1 min)
Durchführung	26 min (± 5 min)
Entsorgung	4 min (± 2 min)

Insgesamt konnten für die ermittelten Personalbindungszeiten Kosten von 36 € pro Behandlungstag ermittelt werden. Im Einzelnen betrugen die Kosten für das Ärztliche Personal 35 € und für das pflegerische Personal 1 €. Es fand eine Schmerzdienstvisite pro 24 Stunden Behandlung mit IONSYS® statt. Technische Probleme, die eine außerordentliche Schmerzdienstvisite nötig gemacht hätten, traten in dieser Erhebung nicht auf.

Für das iPATS ergaben sich Materialkosten (inklusive Medikamente) von 135 € (Eberhart et al. 2009) pro Tag, sodass sich die Gesamtprozesskosten auf 171 € pro Tag addierten.

Aus Gründen der Anschaulichkeit wurden Centbeträge und Sekunden zur Darstellung der Ergebnisse auf- oder abgerundet, bei der Rechnung jedoch berücksichtigt.

Wenn von einer Behandlung mit dem iPATS von mehr als einem Tag ausgegangen wird, fallen an den folgenden Tagen die Sequenzen Nummer 1 und 10 des Sequenzerhebungsbogen A weg, da die Indikationsstellung und die Einweisung des Patienten in die Bedienung nur einmalig erfolgen müssen. Demnach beträgt die ärztliche Personalbindungszeit für jeden weiteren Folgetag eine Minute weniger, also 29 Minuten und die Personalbindungskosten sinken auf insgesamt 35 € pro weiterem Behandlungstag.

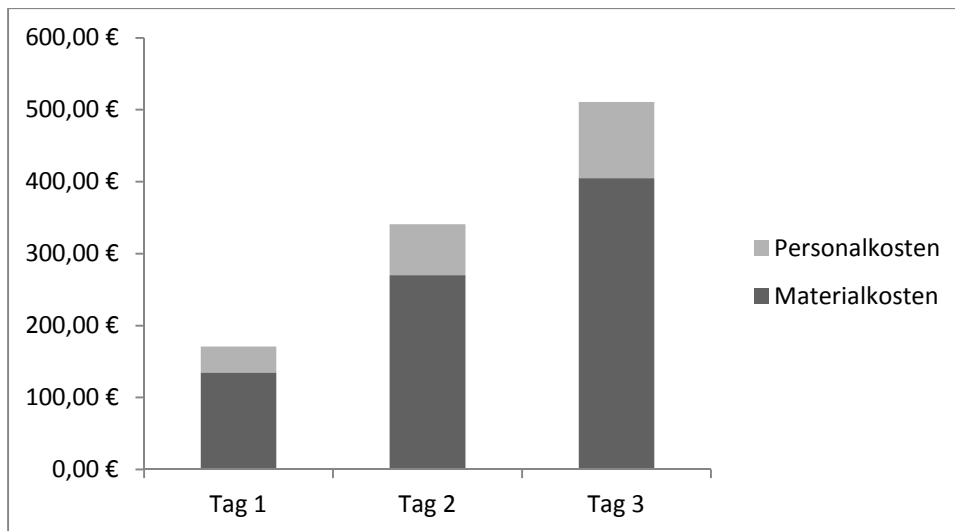


Abbildung 15: Kostenentwicklung bei einer Anwendung des iPATS über einen Zeitraum von bis zu 3 Tagen

3.4 Synthese

Tabelle 9: Anwendung des Anforderungsprofils auf die invasiven PCA-Verfahren

Anforderung	i.v. PCA	PCEA	PCRA perineural	PCRA intraartikular	PCRA inzisional
Analgesie	besser als „konventionelle“ Therapie	besser als i.v. PCA	besser als i.v. PCA	besser als Plazebo, Hinweise für schlechtere Wirkung als PCEA und perineurale PCRA,	besser als Plazebo
Sicherheit	Medikations- /Programmierungsfehler möglich, Pumpenabhängig		Abknicken/Dislozieren des Katheters seltener als bei PCEA Medikations- /Programmierungsfehler möglich, Pumpenabhängig		
Nebenwirkungen	opioidabhängige Nebenwirkungen	verringerte Opioidnebenwirkungen durch Senkung der systemisch wirksamen Dosis, Sympathikusblockade, Lokalanästhetika Nebenwirkungen: Motorblock, Taubheitsgefühle	lokale Lokalanästhetika Nebenwirkungen		

Anforderung	i.v. PCA	PCEA	PCRA perineural	PCRA intraartikular	PCRA inzisional
Komplikationsrisiko	Atemdepression, Thrombophlebitiden, Infektionsrisiko durch Nadeln	Atemdepression, Liquorverlusstsyndrom, Spinalanästhesie, Epiduralhämatom und -abszess, Lokalanästhetika-intoxikation	Myotoxizität, Nervenläsionen, Nevenblockaden	Chondrolyse, Infektion	Akkumulation systemischer Lokalanästhetikakonzentration, Infektion
Anwendung	Einfache Anlage aufwendiger Aufbau, Wartung notwendig	Anlage sehr aufwendig, aufwendiger Aufbau, Wartung notwendig, ASD, geschultes Pflegepersonal, 24 h Neurochirurgie müssen vorhanden sein	Anlage sehr aufwendig	Anlage eher aufwendig	
Bedienung	Bedienung prinzipiell einfach, unübersichtliche Elektronik, Kabel etc., Pumpenabhängig		Bedienung prinzipiell einfach, Pumpenabhängig		
Verständlichkeit	Modellabhängig				
Programmierbarkeit	flexible Befüllung, Programmierbarkeit pumpenabhängig				

Anforderung	i.v. PCA	PCEA	PCRA perineural	PCRA intraartikular	PCRA inzisional
Invasivität	intravenöser Zugang notwendig	epiduraler Zugang notwendig	perineuraler Katheter	intraartikularer Katheter	inzisionaler Katheter
Mobilität	Schläuche und Kabel behindern Mobilität		verbessert bei Verwendung von mechanischen Einwegpumpen		
Ambulante Verwendbarkeit	Nicht geeignet		Geeignet		
Patientenzufriedenheit	gesteigert im Vergleich zur konventionellen Therapie		Keine abschließende Aussage möglich		
Geringe Kosten	Keine ausreichenden Daten vorhanden				

Tabelle 10: Anwendung des Anforderungsprofils auf die nicht-invasiven PCA-Verfahren

Anforderung	iPATS	Intranasale PCA	Transpulmonale PCA	Oral transmukosale PCA	Orale PCA
Analgesie	Vergleichbar mit i.v. PCA	Vergleichbar mit i.v. PCA, besser als „konventionelle“ Therapie	„Gute“ Analgesie mit AeroLEF	Vergleichbar mit i.v. PCA, besser als MSIR	Daten für MOD® stehen aus Verzögerte Wirkung, geringe Bioverfügbarkeit
Sicherheit	System wurde wegen Selbstaktivierung einer Charge vom Markt genommen	Mechanische Systeme gewährleisten nur relative Lockout-Zeiten	Unsicher, Bisher keine Systeme mit Lockout- Zeit	Unsicher, keine Lockout-Zeiten	Mit MOD®-Gerät gute Sicherheit
Nebenwirkungen	Opioidentypische Nebenwirkungen	Opioidentypische Nebenwirkungen	Opioidentypische Nebenwirkungen	Opioidentypische Nebenwirkungen	Opioidentypische Nebenwirkungen
	Juckreiz, Rötung und Blasenbildung an der Applikationsstelle	Niesen, Reizungen der Nasen und Rachen- schleimhaut, Geschmacksbeeinträchti- gung	Weitreichende Daten fehlen	Schleimhautreizungen, Zahnfleischbluten	Bei Erbrechen verminderte Wirkung
Komplikationsrisiko	Opioidentypisch			Opioidentypisch Überdosierungen bei unvorsichtiger Anwendung möglich	Opioidentypisch

Anforderung	iPATS	Intranasale PCA	Transpulmonale PCA	Oral transmukosale PCA	Orale PCA
Anwendung	Einfach, wenig zeitintensiv, keine Wartung	Einfach, Befüllung notwendig, keine Wartung	Eher umständlich, in Entwicklung	Sehr einfach	Einfach
Bedienung	Recht einfach und übersichtlich. LED-Leuchte informiert über ungefähren Opioidverbrauch	Einfache Bedienung systemabhängig	-	Sehr einfach, keine Elektronik, keine Mechanische Komponente	MOD®-Gerät: Einfach
Verständlichkeit	Einfach	Einfach, überschaubar		Sehr einfach	Einfach
Programmierbarkeit	Nicht flexibel. Dosis, Lockout-Zeit, Konzentration, Medikament voreingestellt	Flexibel befüllbar, Lockout-Zeit je nach Gerät, max. Volumen 2×150µl	-	Keine	MOD®-Gerät: Flexibel befüllbar und programmierbar
Invasivität	Keine				

Anforderung	iPATS	Intranasale PCA	Transpulmonale PCA	Oral transmukosale PCA	Orale PCA
Mobilität	Unbehindert				
Ambulante Verwendbarkeit	Theoretisch geeignet	geeignet	Theoretisch geeignet		
Patientenzufriedenheit	Vergleichbar mit i.v. PCA	Besser als konventionelle Therapie Vergleichbar mit i.v. PCA	-	Vergleichbar mit i.v. PCA	-
Geringe Kosten	In der vorliegenden Analyse teurer als i.v. PCA	Keine ausreichenden Daten vorhanden			

4 Diskussion

Die moderne Medizin strebt danach, sich selbst zu optimieren. Seitdem zu Beginn der neunziger Jahre des vorigen Jahrhunderts der Begriff „evidence based medicine“ von Gordon Guyatt geprägt wurde (Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. 2010), hat sich der Umgang mit wissenschaftlicher Forschung grundlegend verändert. Moderne Medizin muss sich beweisen und ist ständig auf dem Prüfstand. Jede Diagnostik, jedes Medikament und jede Therapie müssen fortwährend um ihre Daseinsberechtigung kämpfen. Besonders Innovationen aber auch etablierte Verfahren sind einem ständigen Vergleich ausgesetzt. Aufgrund der wachsenden Vielzahl von Therapiealternativen wird es zunehmend schwerer den Überblick zu behalten.

Diese Arbeit gibt einen Überblick über die Patientenkontrollierte Analgesie zur Behandlung von postoperativen Schmerzen. Die Anforderungen, die an sie gestellt werden, die möglichen Optionen, Vor- und Nachteile der einzelnen Verfahren werden aufgezeigt. Weiterhin wird anhand der Ermittlung der Prozesskosten des iPATS ein Ausblick auf zukünftige Herausforderungen und Verbesserungspotentiale der PCA gegeben.

4.1 Diskussion der Methoden

4.1.1 Anforderungsprofil

Für das Erstellen eines Anforderungsprofils wurde das Experteninterview als eine Form des qualitativen Interviews gewählt. Dieses zeichnet sich durch wenige, offene Fragen aus, da eine Prädetermination durch den Untersucher vermieden werden soll (Lamnek 2005).

Im vorliegenden Fall eignet es sich, da möglichst viele Faktoren, die für die PCA relevant sind, gesammelt werden sollten. Dies ist vermutlich am besten durch freies Assoziieren und im Gespräch umsetzbar. Ein standardisiertes Interview mit vorformulierten Fragen würde hier die subjektive Sicht des Befragten auf das Thema ausblenden, gerade diese ist jedoch gefragt, um ein möglichst umfassendes Bild über

die Anforderungen an die PCA zu generieren. Qualitative Interviews lassen den Befragten zu Wort kommen, er dient nicht nur als „Datenliferant“ (Lamnek 2005). Aussagen können sich somit im Laufe des Gespräches entwickeln.

Zur Erstellung des Anforderungsprofils wurden fünf Anästhesisten befragt. Die Anzahl der Interviewpartner wurde aus praktischen Gründen gering gewählt. Standardisierte quantitative Interviews die mit Hilfe eines Fragebogens mit vorformulierten festen Fragen durchgeführt werden, können einfach in großer Anzahl durchgeführt werden. Die Durchführung, vor allem aber die Auswertung von qualitativen Interviews ist jedoch weitaus aufwendiger (Marinova 2010). Die gewonnenen Informationen müssen zunächst aus den Mitschriften extrahiert werden, bevor sie verglichen, einander zugeordnet und in eine sinnvolle Reihenfolge gebracht werden können.

Als Interviewpartner wurden Anästhesisten gewählt, da diese als „Experten“ den vermutlich umfassendsten Überblick über die Thematik haben. Auch eine subjektive Sicht auf die Anforderungen der PCA aus Sicht der Patienten wäre interessant gewesen. Patienten beurteilen jedoch wahrscheinlich auf Grund des fehlenden medizinischen Hintergrundwissens nur einen bestimmten Teilaspekt der Behandlung mit der PCA. Zur Akzeptanz und Patientenzufriedenheit mit der PCA gibt es bereits umfangreiche Daten (Breme et al. 2000; Grass 2005; Walder, Schafer, Henzi & Tramèr 2001a; Hudcova et al. 2006; Ballantyne et al. 1993).

Die geringe Anzahl von Interviewpartnern kann zur Folge haben, dass nicht alle Anforderungen an die PCA erfasst werden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass gerade die erwähnten Anforderungen die wichtigsten sind und nur weniger wichtige Faktoren unbeachtet bleiben.

4.1.2 Literaturrecherche

Ziel der Literaturrecherche war es, ein möglichst umfassendes Bild über die Möglichkeiten der Anwendung von PCA-Methoden zu geben. Es war nicht Ziel zu jeder einzelnen PCA-Methode einen systematischen Review zu erstellen, da dies den Rahmen dieser Arbeit bei weitem überschreiten würde. Daher erhebt die Literaturrecherche keinen Anspruch auf absolute Vollständigkeit. Für diesen Zweck

scheint die gewählte Suchstrategie mit Hilfe der Medline- und der Cochrane-Datenbank gut geeignet.

Das Anschreiben der Hersteller einiger PCA-Therapieverfahren zur Ergänzung der Literatur bringt die Gefahr mit sich, dass eine ungewünschte Selektion der geeigneten Artikel stattfindet. Die Hersteller handeln im Interesse des Produkts und möchten dieses wahrscheinlich bestmöglich präsentieren. Daher ist es wahrscheinlich, dass man mit dieser Methode hauptsächlich Artikel erhält, die für das Produkt sprechen. Da zu einigen Methoden über die Literaturrecherche nur wenige Artikel offen zugänglich waren, wurde nichts destotrotz auf diese Methode zur Literaturbeschaffung zurückgegriffen.

4.1.3 Prozesskostenanalyse der postoperativen Schmerztherapie mit dem iPATS

Die vorliegende Analyse berücksichtigt zur Erhebung der Gesamtprozesskosten die direkten medizinischen Kosten der Therapie. Diese bestehen aus Materialkosten und Personalkosten. Indirekte Morbiditäts- und Mortalitätskosten, sowie intangible Kosten (Kosten durch unerwartete Ereignisse) wurden nicht berücksichtigt. Indirekte und intangible Kosten sind schwierig zu beurteilen, da zu deren Einschätzung hohe Fallzahlen benötigt werden und sich die Zuordnung eines monetären Wertes schwierig darstellt (Macario 2005). Obwohl der Bedarf gegeben ist, stehen gesundheitsökonomische Studien zu dieser Thematik aus.

Die Berechnung der Prozesskosten erfolgte anhand der Datensätze von 22 Sequenzerhebungsbögen. Vor dem Hintergrund einer optimalen statistischen Auswertung ist die gewonnene Anzahl sicherlich noch zu steigern. In einer Metaanalyse bislang bereits publizierter internationaler Studien zu den Prozesskosten der i.v. PCA ist die Spannweite der gemessenen Prozessdurchläufe sehr groß (n=12 bis n=98). Im Vergleich liegt die vorliegende Analyse unter der durchschnittlichen Anzahl von 37 gemessenen Prozessdurchläufen (Macario 2005). Dennoch kann man die Anzahl als ausreichend betrachten, da sie zur Validierung einer bereits durchgeführten Analyse mit 43 Messungen (Eberhart et al. 2009) dient und die erhobenen Ergebnisse daher nicht für sich alleine stehen.

Es wurden überwiegend Prozesse bei gynäkologischen Operationen untersucht. Die Ergebnisse sind somit unter dem Gesichtspunkt der gegebenen Eingriffe zu verstehen und können wahrscheinlich nicht auf andere Prozeduren übertragen werden. Weitergehende Untersuchungen auf andere Eingriffsgruppen können dazu beitragen, ein differenzierteres Bild zu gewinnen.

Kritisch ist auch die nur monozentrische Erhebung zu betrachten. Da das Universitätsklinikum Marburg über einen Akutschmerzdienst verfügt, ist die Übertragung der Ergebnisse nur eingeschränkt auf Häuser der Grund- und Regelversorgung, auch etwa ohne ASD, möglich. Auch andere Faktoren, wie zum Beispiel längere oder kürzere Wegezeiten durch andere Infrastrukturen können die Ergebnisse beeinflussen. Dennoch ist festzustellen, dass die möglichen Unterschiede an anderen Kliniken dann auch gleichermaßen für i.v. PCA und iPATS gelten, so dass sich zwar das Gesamtergebnis der Prozesskosten verändert, der Unterschied in den Prozesszeiten von i.v. PCA und iPATS jedoch weiterhin als konstant einzuschätzen ist.

Als für die Berechnung zu Grunde liegende Personalkosten wurden pro Arztminute bewusst konservativ 1,16 € angesetzt. Eine Analyse aus dem Jahr 2002 ergab Kosten von im Median 1,90 € bis 2,05 € pro Minute reiner Anästhesiezeit im Regeldienst (Schleppers et al. 2005). In Anbetracht der jüngsten Tarifabschlüsse dürften bereits diese Ergebnisse als überarbeitungswürdig erachtet werden. Die errechneten Kosten sind somit nicht vollständig auf den aktuellen Zeitpunkt übertragbar, jedoch ist ein klarer Trend erkennbar.

Eine Unterschätzung der Prozesszeiten mit dem iPATS ist nicht auszuschließen. Bei der Beobachtung und Messung der Behandlungszeiten mit einer Stoppuhr kann dies zu einer schnelleren Durchführung der Anwendung mit dem iPATS als unter alltäglichen klinischen Bedingungen führen. Eine Zeitenerhebung, bei der sich der Behandelnde unbeobachtet fühlt, war aus praktischen Gründen nicht durchführbar.

4.2 Patientenkontrollierte Analgesie

Die PCA hat sich in der Behandlung postoperativer Schmerzen zum Standard der systemischen Schmerztherapie entwickelt (Breme et al. 2000).

Das Prinzip der PCA ist ansprechend: Der Patient kann wann immer er möchte unabhängig seinen Analgetikakonsum an sein individuelles Schmerzniveau anpassen. Die Einführung von PCA-Geräten in die tägliche klinische Praxis kann als ein wichtiger Schritt in Richtung einer optimierten postoperativen Schmerztherapie angesehen werden (Walder, Schafer, Henzi & Tramèr 2001a).

Wie jede Therapie gibt es auch die für die PCA einige Limitationen. Durch die Entwicklung eines Anforderungsprofils und dessen Anwendung auf die verschiedenen PCA-Verfahren werden Stärken und Schwächen der einzelnen Verfahren deutlich. Mit der Entwicklung neuer PCA-Verfahren und der Weiterentwicklung bestehender Verfahren wird versucht den Herausforderungen der PCA gerecht zu werden. Im Folgenden sollen die Eigenschaften der PCA im Allgemeinen und im Vergleich zwischen den verschiedenen PCA-Verfahren diskutiert werden.

4.2.1 Versorgungsstrukturen

Für die Durchführung einer PCA, besonders für die i.v. PCA und die PCEA wird das Vorhandensein eines Akut-Schmerzdienstes empfohlen (Deutsche interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie (DIVS) 2009). Diese gelten als optimale Organisationsform für eine adäquate Schmerztherapie auf allgemeinen Pflegestationen (Stamer et al. 2002). Auch für die anderen Formen der PCA ist ein Akutschmerzdienst sinnvoll. Diesem können Anästhesisten, Pflegepersonal sowie Vertreter operativer Fächer angehören. Als Standard gilt, dass der ASD jeden Patient mindestens zweimal täglich visitiert und hierbei Nebenwirkungen und Schmerzintensitäten erfasst. Hiernach kann entschieden werden, ob die jeweilige Therapie fortgeführt, geändert oder beendet werden soll (Deutsche interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie (DIVS) 2009). Eine Umfrage von 2002 (Stamer et al. 2002) an 446 deutschen Krankenhäusern zeigte, dass bei 36,1% ein ASD etabliert ist. Allerdings erfüllten nur 17,9% der befragten Krankenhäuser die Qualitätskriterien. Eine

Steigerung der Anzahl der Kliniken mit ASD bis zum heutigen Zeitpunkt ist anzunehmen.

Es werden zwar auch in Kliniken ohne ASD PCA-Verfahren durchgeführt, allerdings bestätigen Untersuchungen, dass weniger Nebenwirkungen und Komplikationen auftreten, wenn die Patienten von einem Schmerzdienst betreut werden (Stamer et al. 2002).

4.2.2 Patienteneigenschaften

Da die PCA eine Analgesieform ist, die durch den Patienten gesteuert wird, muss dieser einige Eigenschaften mitbringen, die ihn befähigen, das System zu bedienen. Es sollte eine individuelle Einschätzung stattfinden, ob der Patient für die PCA geeignet ist. Sowohl Kinder als auch Patienten im hohen Alter können fähig sein, das PCA-System zu bedienen. Patienten, die unter Demenzen oder unter postoperativer Verwirrung leiden, sollten jedoch eine andere Form der Analgesie erhalten (Lavand'Homme & De Kock 1998).

Auch psychologische Faktoren können eine Rolle spielen. So sind Patienten mit einer intrinsischen Kontrollüberzeugung besser geeignet eine PCA zu bedienen als Patienten mit einer extrinsischen Kontrollüberzeugung. Erstere gehen davon aus, dass sie ihre Umwelt und ihr Erleben aktiv beeinflussen können. Letztere glauben nicht wirklich, dass sie ihre Schmerzen selbst beeinflussen können und erwarten und befürworten eher eine Schmerzbekämpfung von außen, durch das Pflegepersonal oder den Arzt. Diese Patienten profitieren nicht ausreichend von der PCA. Auch Angst (Perry et al. 1994) und eine negative Erwartungshaltung („Prinzip der erlernten Hilflosigkeit“) (Ferrante et al. 1988) können einen negativen Einfluss auf die Wirkung der i.v. PCA haben. Im klinischen Alltag ist es zwar kaum möglich, Patienten vor Aufnahme der Therapie auf diese psychologischen Faktoren hin zu untersuchen, es sollte jedoch den Patienten die Möglichkeit gegeben werden, mitzuteilen, ob sie gerne ihre Schmerztherapie selbst gestalten würden, oder ob sie eine personalabhängige Schmerztherapie bevorzugen (Walder, Schafer, Henzi & Tramèr 2001a).

Spezifische Ängste, wie die Befürchtung opioidabhängig zu werden oder dass die PCA-Pumpe zu viel Opioid verabreichen könnte, können und müssen durch eine

ausführliche präoperative Aufklärung genommen werden, da ansonsten der Therapieerfolg gefährdet wird (Macintyre 2001).

Mit steigendem Alter nimmt der Opioidbedarf der Patienten ab, während Geschlecht und Körpergewicht keinen Einfluss auf den Opioidverbrauch haben. Die i.v. PCA ist an diese Gegebenheiten gut anpassbar, da die Bolusdosis angepasst werden kann und der Patient seinen Schmerzmittelkonsum zusätzlich entsprechend seiner Schmerzen selbst bestimmen kann (Grass 2005).

Patienten mit chronischen Schmerzen oder opioid-tolerante Patienten können auch mit der i.v. PCA behandelt werden, allerdings sollte beachtet werden, dass diese einen erhöhten Bedarf an Opioiden benötigen. Eine multimodale Therapie und/oder die Behandlung mit einer Hintergrundinfusion sollten hier erwogen werden (J. A. Grass 2005). Bei respiratorischer Insuffizienz, Kreislaufinstabilität, Hypovolämie, Suchtanamnese oder Suizidalität ist die i.v. PCA kontraindiziert (Grond et al. 2008).

4.2.3 Invasive PCA-Verfahren

Zu den invasiven Verfahren der PCA gehören die intravenöse, die epidurale und die regionale PCA. Allen gemeinsam ist, dass mit Hilfe eines Katheters eine analgetisch wirksame Substanz mit Hilfe einer Pumpe in ein unter normalen Umständen steriles Umfeld eingebracht wird. Dies bringt ein erhöhtes Infektionsrisiko mit sich (Maki et al. 2006; Standl & Gottschalk 2007; Boezaart 2006). Die Anlage ist grundsätzlich eher unangenehm für den Patienten. Durch den Katheter und besonders bei der Verwendung von elektronischen PCA-Pumpen mit Stromkabel wird die Mobilität des Patienten erheblich eingeschränkt (Grond et al. 2008) und die Rehabilitationsphase kann verlängert werden. Die Programmierung, Befüllung und Wartung solcher elektronischer Pumpen ist zeitaufwendig und kostenintensiv (Grond et al. 2008). Ein ASD sollte vorhanden sein, um organisatorische Ursachen einer unzureichenden analgetischen Patientenversorgung zu beseitigen (Deutsche interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie (DIVS) 2009).

I.v. PCA

Es wird davon ausgegangen, dass die i.v. PCA besser analgetisch wirksam ist als eine konventionelle Therapie. Alle anderen PCA-Verfahren vergleichen sich in ihrer analgetischen Wirkung mit dieser. Wie zuvor beschrieben, fassen drei systematische Übersichtsarbeiten die Ergebnisse hierzu zusammen (Walder, Schafer, Henzi & Tramèr 2001b; Ballantyne et al. 1993; Hudcova et al. 2006). Die klinische Relevanz der besseren Analgesie mit der i.v. PCA ist allerdings fragwürdig, da sie bei Hudcova et al. in „nur“ 8 Punkten Unterschied zur konventionellen Therapie auf einer VAS von 0 bis 100 Punkten besteht und bei Ballantyne et al. sogar in „nur“ 6 Punkten. Unterschiedliche Ergebnisse kommen wahrscheinlich auf Grund der unterschiedlich großen Anzahl von Studien die zur Verfügung standen und unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien zur Auswahl der Studien zustande. Die untersuchten Studien sind sehr heterogen. Die i.v. PCA konnte mit unterschiedlichen Opioiden ohne oder mit (bei Walder et al.) Hintergrundinfusion durchgeführt werden. Einige eingeschlossene Studien akzeptierten auch die Verwendung von Nicht-Opioiden. Die Art der Administration der konventionellen Analgesie war ebenfalls unterschiedlich (Zum Beispiel: Subkutan, Intramuskulär, intravenös oder oral). Die Zahl der eingeschlossenen Studien variierte zudem stark auf Grund der Verfügbarkeit zum jeweiligen Zeitpunkt (16 vs. 33 vs. 55 eingeschlossene Studien).

Die qualitativen und strukturellen Unterschiede der Übersichtsarbeiten können die unterschiedlichen Ergebnisse erklären.

Übereinstimmendes Ergebnis der Metastudien ist, dass die Patienten mit der i.v. PCA durchgehend zufriedener waren. Die Evaluation von Patientenzufriedenheit ist allerdings komplex und kann zu einer unechten Beurteilung der i.v. PCA durch den Patienten führen, da Patienten nicht dazu neigen ihre Behandlung zu kritisieren (Chumbley et al. 1999). Auch eine vermehrte Aufmerksamkeit des Anwenders bzw. des Pflegepersonals gegenüber dem Patienten können zu höherer Zufriedenheit des Patienten führen (Hawthorne-Effekt) (Macintyre 2001).

Ein erhöhter Opioid-Verbrauch bei Patienten in der i.v. PCA-Gruppe muss nicht bedeuten, dass die Patienten unnötig viel Opioid gebraucht haben, sondern, dass die Patienten, die mit konventioneller Analgesie behandelt wurden, möglicherweise zu

wenig Medikation erhalten haben (Hudcova et al. 2006). Die Spannbreite des Bedarfs an Opioiden ist von Patient zu Patient so unterschiedlich (Lehmann et al. 1990), dass ein konventionelles Analgesieregimen mit festen Dosen dem Schmerzempfinden der Patienten nicht gerecht werden kann.

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte Patientenzufriedenheit • Gute Analgesie • Individuelle Dosisanpassung • Autonomiegewinn für den Patienten • Geringe Gefahr der Überdosierung • Gleichmäßiger Plasmaopoidspiegel 	<ul style="list-style-type: none"> • Vom Verständnis des Patienten abhängig -> nicht für alle Patienten geeignet • Ausreichende personalintensive Einweisung wird benötigt • Personalintensiver Aufbau, Wartung und Abbau, ASD empfohlen • Hoher technischer Aufwand -> hohe Anschaffungskosten • Technische Defekte als Fehlerquelle • Einschränkung der Mobilität des Patienten durch Schläuche, Pumpe und Stromkabel

Tabelle 11: Vor- und Nachteile der i.v. PCA gegenüber der konventionellen (personalabhängigen) Analgesie

PCEA

Die PCEA ist laut einer Metaanalyse von 2005 besser analgetisch wirksam als die i.v. PCA (Wu et al. 2005). Es ist dennoch abzuwägen, ob diese Form der PCA in gegebenem Fall verwendet werden sollte, da schwerwiegende Komplikationen wie Epiduralhämatom und Epiduralabszess auftreten können (Standl & Gottschalk 2007). Ein Epiduralabszess tritt zum Beispiel mit einer Häufigkeit von 0,2 bis 2 pro 100 000 Patienten auf (Reihnsaus et al. 2000). Diese Zahl mag gering erscheinen, doch die Folgen können für den Patienten gravierend sein. Des Weiteren können eine motorische

Blockade und Taubheitsgefühle auftreten und die Rehabilitation im Sinne einer frühen Mobilisation beeinträchtigen (Singelyn & Gouverneur 1999). Die Anlage eines Epiduralkatheters ist weiterhin wesentlich aufwendiger, als das Legen eines intravenösen Zuganges. Zudem ist die Prozedur mit einer Fehlerrate von 30% behaftet (Viscusi 2007). Hierbei verwendete Katheter und elektronische Kabel behindern zudem die Mobilität.

Es ist zu erwägen, ob die PCEA bei Hochrisiko-Patienten verwendet werden sollte, da es Hinweise dafür gibt, dass sie die postoperative Mortalität und Morbidität senken kann. Das kardiovaskuläre Risiko sowie das Auftreten postoperativer pulmonärer Komplikationen nach größeren Eingriffen können gesenkt werden, allerdings ist die Evidenz hierfür in der Literatur bisher nicht ausreichend belegt (Liu & Wu 2007). Neue, minimalinvasive Techniken senken das Komplikationsrisiko und können dazu führen, dass der vermutete Benefit durch die PCEA wieder aufgehoben wird. Die Weiterentwicklung von laparoskopischen Techniken kann ebenfalls den Vorteil einer schneller wieder einsetzenden Darmfunktion nach abdominalen Operationen mit der PCEA wieder aufheben (Liu & Wu 2007). Da bei der PCEA durch die epidurale Administration beschriebene schwerwiegende Komplikationen auftreten können, müssen bestimmte Versorgungsstrukturen vorhanden sein, die im Vergleich zur i.v. PCA einen höheren organisatorischen Aufwand fordern. Folgende Faktoren sollten durch das behandelnde Krankenhaus erfüllt werden, um epidurale Analgesieverfahren anbieten zu können:

- Ein Akut-Schmerzdienst, der jederzeit zur Verfügung steht
- Entsprechend geschultes Pflegepersonal, um eventuell auftretende Komplikationen frühzeitig zu erkennen. Durchführung eines regelmäßigen Monitorings: Evaluation der Schmerzintensität, Inspektion der Einstichstelle, Untersuchung auf Motorik und Sensibilität, Dokumentation des Medikamentenbedarfs, Überprüfung der Pumpe
- Neuroradiologische Diagnostik und eine neurochirurgische Abteilung, die jederzeit bei auftretenden Komplikationen eingreifen können und innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn eine Diagnose stellen und eine Laminektomie durchführen können (Standl & Gottschalk 2007)

Tabelle 12: Vor- und Nachteile der PCEA gegenüber der i.v. PCA

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> • Bessere Analgesie als i.v. PCA • Evtl. Verringerung des kardiovaskulären Risikos und von pulmonär respiratorischen Komplikationen bei Risikopatienten • Schneller Einsetzen der Darmfunktion nach abdominalen Operation (Sympathikusblockade) • Verringerte systemische Opioidnebenwirkungen durch Senkung der Opioidosis bei zusätzlicher Verwendung von Lokalanästhetika 	<ul style="list-style-type: none"> • Aufwendige Anlage mit bis zu 30% Misserfolg • Mehr Pruritus als bei i.v. PCA, Motorblock, Taubheitsgefühle können Mobilität behindern • Schwerwiegende Komplikationen, wie Epiduralhämatom, Lokalanästhetikaintoxikation und weitere • ASD, Neurochirurgie, speziell geschultes Pflegepersonal werden benötigt, um eine adäquate Therapie bei Komplikationen gewährleisten zu können

PCRA

Nach orthopädischen Operationen ist die regionale Analgesie mit Lokalanästhetika eine gute Methode, um unangenehme systemische Opioidnebenwirkungen zu vermeiden. Sie kann besonders für eine ambulante postoperative Schmerztherapie geeignet sein (Rawal 2007).

Bei der perineuralen PCRA ist umstritten, ob diese mit oder ohne Hintergrundinfusion durchgeführt werden sollte. In einer randomisiert kontrollierten Studie mit 60 Patienten nach Schulteroperation war eine kontinuierliche perineurale Infusion von 5ml 0,125% Bupivacain mit Sufentanil 0,1 µg/ml und Clonidin 1 µg/ml pro Stunde plus

PCA-Boli von 2,5ml mit einer *Lockout*-Zeit von einer halben Stunde besser wirksam als eine PCRA ohne Hintergrundinfusion oder eine alleinige kontinuierliche Infusion mit 10 ml dieser Lösung pro Stunde (Singelyn et al. 1999). In einer anderen Studie wiederum war die alleinige PCRA besser wirksam und führte zu vermehrter Patientenzufriedenheit als die kontinuierliche Infusion (Iskandar et al. 1998). Hier fand die PCRA nach handchirurgischen Eingriffen statt, das Schmerzniveau lässt sich daher wahrscheinlich nicht vergleichen. Des Weiteren war die Konzentration von Bupivacain mit 0,25% doppelt so hoch gewählt, wie in der Studie von Singelyn et al. Diese begründen die niedriger gewählte Dosis durch ein vermindertes Auftreten motorischer Blockaden. Es ist auch zu erwägen, ob mit einer Basis plus Bolus PCRA die Schlafqualität verbessert werden kann. Ohne Basisinfusion erhält der Patient im Schlaf kein Analgetikum und wacht wahrscheinlich auf Grund der Schmerzen öfter auf (Singelyn et al. 1999).

Gegen eine alleinige kontinuierliche Infusion spricht, dass die Gesamtdosis an Lokalanästhetika mit der PCRA gesenkt werden kann und somit die Auftretenswahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen reduziert werden kann (Capdevila et al. 2006).

Die intraartikuläre PCRA mit Ropivacain, Morphin und Ketorolac zeigt eine gute analgetische Wirkung nach arthroskopischen Operationen des Knies (Vintar et al. 2005; Axelsson et al. 2008). In einer anderen Studie war eine Analgesie mit Ropivacain und Sufentanil analgetisch nicht ausreichend wirksam (Dauri et al. 2003). Die Infusionsrate der Bolusdosis war in dieser Studie langsamer gewählt. Dies und der zusätzliche analgetische Effekt von Ketorolac in der Studie von Vintar et al. und die synergistische Wirkung unterschiedlicher Analgetika könnte diesen Unterschied erklären (Vintar et al. 2005). Ketorolac ist in Deutschland seit 1993 nicht mehr zugelassen (Heck & Fresenius 2007), da unter der Behandlung bisher 90 Todesfälle aufgetreten waren.

Die erhöhte Wahrscheinlichkeit eines Auftretens von Chondrolysen bei intraartiklärer Analgesie mit Lokalanästhetika spricht gegen eine Anwendung der PCRA (Fredrickson et al. 2010).

Randomisiert kontrollierte Studien, die intraartikuläre kontinuierliche Analgesie mit der intraartikulären PCRA vergleichen, stehen aus. Auch ist durch die derzeitige

Studienlage noch nicht evaluiert, welche Medikamente gewählt werden sollten und in welcher Dosierung. Ein systematischer Vergleich mit der perineuralen Analgesie und anderen Analgesiemethoden hat bisher nicht stattgefunden.

Die inzisionale PCRA ist nicht den orthopädischen Eingriffen vorbehalten, sondern kann zum Beispiel bei großen adominellen oder laparoskopischen Eingriffen verwendet werden (Fredman et al. 2001; Gupta et al. 2002). Die Ergebnisse zur Analgesie mit dieser Methode sind unterschiedlich und weitere Studien müssen durchgeführt werden, um diese zu bestätigen. Die Art der Eingriffe ist außerdem sehr verschieden, so dass anzunehmen ist, dass sie schwer miteinander zu vergleichen sind. Eine systemische Lokalanästhetika-Akkumulation ist bei dieser Methode nicht unwahrscheinlich, wenn bestimmte Dosen überschritten werden (Fredman et al. 2000). Es bleibt abzuwarten, ob es mit diesem PCA-Verfahren zu vermehrten Komplikationen kommt.

Man kann annehmen, dass die inzisionale PCRA eher für kleinere Eingriffe, wie bei Leistenbruch-Operationen oder Brustaugmentationen geeignet ist (Vintar et al. 2002; Rawal et al. 2006) ausreichend belegt ist dies jedoch bisher nicht.

Tabelle 13: Vor- und Nachteile der PCRA gegenüber der i.v. PCA

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> • Perineurale PCRA besser analgetisch wirksam als i.v. PCA • Keine/verminderte systemische Opioidwirkung • Ambulant durchführbar • Aufbau und Anwendung mechanischer Einwegpumpen prinzipiell einfach • Gesteigerte Mobilität bei Verwendung tragbarer mechanischer Einwegpumpen 	<ul style="list-style-type: none"> • Katheter-Anlage wesentlich aufwendiger • Gefahr systemischer Lokalanästhetikawirkung • Nervenschäden, Infektion, Myotoxizität, Chondrolyse • Anwendung bisheriger mechanischer Einwegpumpen unsicher-> Gefahr einer Überdosierung

4.2.4 Nicht-invasive PCA-Verfahren

Postoperative Schmerztherapie kann auch nicht-invasiv erfolgen. PCA-Verfahren die ohne Kabel und Katheter auskommen fördern die postoperative Mobilität des Patienten und können helfen die Rehabilitation zu beschleunigen (Grond et al. 2007; Viscusi et al. 2007; Mattia et al. 2010; Power 2007), des Weiteren werden invasive Katheter und damit verbundene Infektionsrisiken vermieden. Es entstehen zudem weniger analgetischen Lücken, da es nicht zum Verstopfen von Katheter oder Kanülen kommen kann (Viscusi et al. 2007). Bisher wurden vor allem die iontophoretisch transdermale, die orale und die intranasale PCA untersucht, aber auch die transpulmonale und oral transmukosale Anwendung stellen Möglichkeiten der Administration dar. Die Herausforderungen bestehen besonders in der Entwicklung der verwendeten Techniken und der Sicherheit der Methoden.

iPATS

Da sowohl die Wirkung, als auch die Fentanyl-bedingten Nebenwirkungen von IONSYS® mit denen der i.v. PCA vergleichbar sind, stellt sich die Frage nach den Unterschieden der beiden Applikationsformen.

Das iPATS bietet eine einfachere Handhabung im Vergleich zur i.v. PCA. Das System ist bereits gebrauchsfertig und zeitraubende Tätigkeiten wie Aufbau, Reinigung und Wartung der i.v.-PCA Pumpen entfallen. Das System wird einfach auf die Haut aufgeklebt und nach Gebrauch komponentengerecht entsorgt. Daraus ergibt sich auch, dass Fehler, die beim Befüllen und manuellen Programmieren der i.v.-Pumpe entstehen, vermieden werden. Das Risiko für eine Überdosierung wird somit minimiert (Taxis & Barber 2004). Dementgegen steht, dass eine Anpassung des Analgetikabedarfs der PCA an die Bedürfnisse des Patienten wegfällt. Es gibt nur eine Standardprogrammierung, die für alle Patienten gilt, sodass zum Beispiel auch ältere Patienten mit einem geringeren Opioidbedarf dieselbe Bolusdosis erhalten (Viscusi et al. 2007).

In einer Studie stellte sich heraus, dass die meisten Fehler, die bei der Anwendung der i.v. PCA auftraten, auf mangelnde Aufmerksamkeit des Personals und die Unerfahrenheit des Personals im Umgang mit der i.v. PCA zurückzuführen waren (Hicks

et al. 2008). Durch die Einfachheit der Handhabung von IONSYS® ließen sich solche Fehler weitgehend vermeiden.

Ein Grund für das Entstehen analgetischer Lücken ist die Wahrscheinlichkeit von systembedingten Ereignissen. Die Störanfälligkeit und das Auftreten von Programmier- und Verdünnungsfehlern sind bei der i.v. PCA wesentlich höher als bei der transdermalen PCA, so dass es in einer Studie (Panchal et al. 2007) doppelt so häufig zum Auftreten von analgetischen Lücken kam. IONSYS® kann das Risiko des Auftretens von analgetischen Lücken um 51% senken.

Einen großen Vorteil des IONSYS®-Systems stellt der Gewinn an Bewegungsfreiheit für den Patienten dar. Es gibt keine Schläuche und Kabel, die den Patienten am Wiederaufbau seiner Mobilität nach einer Operation behindern. Das System wird bequem am Körper getragen und verkleinert den Bewegungsumfang des Patienten nicht. Dies ist nicht nur komfortabler für den Patienten, es begünstigt auch die postoperative Mobilisierung des Patienten und die Durchführung von physiotherapeutischen Maßnahmen wird erleichtert (Bourne et al. 2010). Eine einfachere Mobilisierung beschleunigt die Rekonvaleszenz und das Risiko der Entwicklung von tiefen Venenthrombosen, Lungenembolien oder Pneumonien wird verringert (Grond et al. 2008).

Das transdermale System wurde in Studien auf Grund der einfacheren Handhabung und des verringerten Zeitaufwandes sowohl von Physiotherapeuten (Bourne et al. 2010), als auch vom Pflegepersonal bevorzugt (Grond et al. 2007; Lindley et al. 2009; Hartrick et al. 2006; Minkowitz et al. 2007). Auch Patienten bewerteten die Anwendung mit dem iPATS positiv. So konnte anhand von „Ease of Care“ Fragebögen die Zufriedenheit der Patienten mit dem System evaluiert werden. Hierbei schnitt das transdermale System hinsichtlich der meisten Parameter signifikant besser ab als die i.v. PCA (Hartrick et al. 2006; Minkowitz et al. 2007). Vor allem der positive Einfluss auf die Mobilität führt zu erhöhter Patientenzufriedenheit (Pennington et al. 2009). Die durchweg positiven Ergebnisse des iPATS in Bezug auf die Patientenzufriedenheit und das PGA im Vergleich zur i.v. PCA können auch darin begründet liegen, dass die Studien nicht verblindet waren. Sowohl die Untersucher als auch die Patienten wussten, mit welcher Methode sie behandelt worden waren. Dies könnte die Aussagen der

Patienten zu Gunsten der „neuen“ und „innovativen“ PCA-Methode mit dem iPATS beeinflusst haben (Grond et al. 2007). Auch Ärzte und Pflegepersonal können bei nicht verblindeten Vergleichsstudien das Ergebnis beeinflussen (Hawthorne-Effekt), da sie sich eventuell unterbewusst mehr um die mit dem iPATS behandelten Patienten kümmern und ihnen mehr Aufmerksamkeit schenken, wodurch die Patienten diese Methode besser bewerten als unter verblindeten Bedingungen (Macintyre 2001).

Im September 2008 wurde das iPATS IONSYS® zurückgerufen, da sich eine Charge der Systeme selbst aktiviert hatte (EMA 2008). Ein eindeutiger Grund dafür konnte bis heute nicht gefunden werden und so ist nicht zu erwarten, dass das System wieder zugelassen wird. Bis auf dieses unkalkulierbare Sicherheitsrisiko stellte das iPATS eine gute Alternative zur i.v. PCA mit großem Zukunftspotential dar.

Tabelle 14: Vor und Nachteile der PCA mit iPATS gegenüber der i.v. PCA

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> • Gute Analgesie • Keine Einschränkung der Mobilität • Keine Katheter-assoziierten Komplikationen • Keine Programmierungsfehler • Einfach in Anwendung, Abbau, Entsorgung, keine Wartung notwendig 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Flexibilität in der Programmierung, Wahl des Analgetikums • Milde lokale Nebenwirkungen: Hautirritationen, Juckreiz, Blasenbildung • Keine Zulassung

PCoA

So einfach und ansprechend die Idee der PCoA zunächst erscheinen mag, ergeben sich in der Anwendung bei genauerer Betrachtung doch einige Schwierigkeiten. Bei einer freien Verfügbarkeit von Schmerztabletten ergeben sich Sicherheitsrisiken für den Patienten. Daher muss ein Weg gefunden werden, um die Medikamentendosis pro Zeitintervall zu begrenzen. Erfolgt die Begrenzung durch das Pflegepersonal, ist dies

sehr aufwendig und ein Zeitgewinn im Vergleich zur konventionellen personalabhängigen Analgesie ist kaum zu erwarten. Mechanische oder elektronische Systeme wie das modifizierte Baxter-on-demand-Gerät (Striebel, Römer, Kopf, et al. 1996) oder das MOD®-Gerät (Conley 2006) können helfen, die orale Einnahme von Opioiden sicher und praktikabel zu gestalten. Das MOD®-Gerät wurde in einer Studie anhand von Fragebögen, die an Patienten, Pflegepersonal und Krankenhausapotheke verteilt wurden, hinsichtlich seiner Handhabbarkeit und der Zufriedenheit mit dem Gerät beurteilt. Die Ergebnisse waren sowohl bei Patienten und Pflegepersonal überwiegend positiv. Die Apotheke berichtete jedoch von einer längeren Arbeitszeit bei der Befüllung des Geräts und einer erschwerten Bereitstellung im Vergleich zu den üblichen Verabreichungsregimen des jeweiligen Medikaments. Da die Studie an nur 20 Patienten durchgeführt wurde, werden sicherlich weitere Daten zur Ergänzung dieser Ergebnisse benötigt (Rosati et al. 2007).

Auf Grund des langsamen Wirkeintritts und der niedrigen Bioverfügbarkeit ist noch zu klären, ob die PCoA für die frühe postoperative Phase, in der eine gute und schnelle Analgesie gewünscht wird, geeignet ist. Es ist jedoch vorstellbar, dass ein früher Wechsel postoperativ von der i.v. PCA auf eine orale Therapie stattfinden kann und die Patienten so mit den Einnahmemodalitäten vertraut gemacht werden würden, die nach der Entlassung modifiziert weiter geführt werden könnten (S. Conley 2006).

Übelkeit und Erbrechen treten häufig nach abdominellen Operationen und bei der Opioidtherapie auf. Diese sind meist transient und müssen nicht zwangsläufig die orale Einnahme von Medikamenten behindern. Auch andere orale Medikamente wie Antihypertensiva werden unmittelbar nach Operation gegeben, daher müssen auch Opioide nicht von der postoperativen oralen Medikation ausgeschlossen werden (Pearl et al. 2002).

Tabelle 15: Vor- und Nachteile der PCoA gegenüber der i.v. PCA

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none">• Gute Analgesie• Früher Wechsel von i.v. PCA auf orale Medikation möglich• Nicht-invasiv• Freie Mobilität• Einfache Bedienung, Anwendung, Wartung• Hohe Sicherheit bei Verwendung des MOD®-Geräts• Flexible Befüllung des MOD®-Geräts möglich; Dosis, Medikament, Lockout-Zeit frei wählbar	<ul style="list-style-type: none">• Verzögerter Wirkeintritt, verringerte Bioverfügbarkeit• Bei Übelkeit und Erbrechen nicht uneingeschränkt anwendbar

Transmukosale PCA

Theoretisch ist die Anwendung einer oral transmukosalen Applikation von Opioiden für die patientenkontrollierte postoperative Schmerztherapie möglich. Der Patient kann bei Schmerzen selbst wählen, ob und wann er das Medikament verwendet. Auch die Wirkung tritt durch die oral transmukosale Resorption besonders schnell ein (Darwish et al. 2010) und ist in diesem Punkt mit der intravenösen Anwendung von Opioiden gleichzusetzten (Lichtor et al. 1999). Transmukosale Opioide sind nur zur Behandlung von Durchbruchschmerzen bei Tumorerkrankungen zugelassen (Cephalon 2007; Darwish et al. 2010). Für den Begriff Durchbruchschmerzen gibt es keine klare Definition. Er wird zwar traditionell für eine akute und zeitlich begrenzte Schmerzverstärkung bei chronischen Tumorschmerzen verwendet, allerdings treten auch bei anderen Erkrankungen, sowie bei postoperativen Zuständen solche akuten Schmerzspitzen auf, die zusätzlich zu einer Basisanalgesie einer adäquaten Behandlung bedürfen (Svendsen et al. 2005).

Bei einer Anwendung im Sinne einer oral transmukosalen PCA gibt es jedoch gewisse Sicherheitsrisiken. Der Patient kann zwar beim Auftreten von Nebenwirkungen das Agens sofort aus der Mundhöhle entfernen, dies ist jedoch zum Beispiel nicht mehr möglich wenn er auf Grund von Opioid induzierter Schläfrigkeit mit dem Medikament im Mund einschläft. Des Weiteren gibt es weder eine *Lockout*-Zeit noch sonstige Kontrollen darüber wie viel der Patient bereits an Opioid konsumiert hat. Für die oral transmukosale Opioidtherapie muss zunächst auch eine Dosisfindung stattfinden, um die optimale Fentanyl-dosis zu identifizieren, die eine optimale Schmerzlinderung bewirkt (Coluzzi et al. 2001). Dies ist bei der Durchführung einer postoperativen Schmerztherapie äußerst unpraktisch, da diese Einstellung mehrere Tage in Anspruch nehmen kann und nach diesem Zeitraum meist schon die PCA Behandlung auf eine Therapie mit oralen Nicht-Opioiden bzw. NSAR umgestellt werden kann.

Anwendungsbedingte Nebenwirkungen wie Schleimhautreizungen und Zahnfleischbluten sind gegenüber den opioidtypischen Nebenwirkungen als zweitrangig zu betrachten und meist transient und von geringer Intensität (Darwish et al. 2010).

Tabelle 16: Vor- und Nachteile der transmukosalen PCA gegenüber der i.v. PCA

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> • Gute Analgesie • Einfache Anwendung • Freie Mobilität • Nicht-invasiv 	<ul style="list-style-type: none"> • Schlechte Steuerbarkeit, keine Lockout-Zeit • Keine Zulassung bei postoperativen Schmerzen • Dosisfindung aufwendig

PCINA

Wird ein Analgetikum intranasal appliziert, umgeht dieses anders als bei der oralen Route den First-Pass Effekt der Leber. Eine Anwendung bei Patienten, die unter Übelkeit und Erbrechen leiden ist ohne Einschränkung möglich. Durch die transmukosale Absorption des Wirkstoffes flutet dieser auch besonders schnell an, so

dass innerhalb von 12-22 min mit einem Wirkeintritt zu rechnen ist (Dale et al. 2002). Allerdings scheint auch die Variabilität in der Absorption der Medikamente größer zu sein als bei intramuskulärer oder subkutaner Administration und somit ist eine gewisse Unvorhersehbarkeit des Wirkeffekts gegeben (Dale et al. 2002).

Bei der nasalen Applikation treten laut einer Metastudie bei etwa 8-14% der Patienten nasale Irritationen auf (Dale et al. 2002). Diese können zwar unangenehm für den Patienten sein, allerdings bleibt abzuwägen, ob sie nicht in Kauf genommen werden können, da die Symptomatik meist eher milde ist und eine intramuskuläre oder intravenöse Applikation eventuell noch unangenehmer für den Patienten ist (Moodie et al. 2008).

Für die PCINA gibt es bisher kein ideales Gerät zur Administration. Ein Gerät dessen Konzentration und *Lockout*-Zeit frei einstellbar ist, wäre wünschenswert. Die Variationsbreite der applizierten Dosis sollte möglichst wenig schwanken und eine zuverlässige Gabe ohne Fehlversuche sollte gewährleistet sein.

Die Wirksamkeit der PCINA scheint ähnlich der i.v. PCA zu sein (Toussaint et al. 2000). In einer doppelt-verblindeten, randomisierten, prospektiven Studie mit 48 Patienten konnte kein signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit zwischen i.v. PCA und PCINA mit Fentanyl festgestellt werden, es muss allerdings auf Grund der niedrigeren Bioverfügbarkeit bei der PCINA eine Dosissteigerung um 30% stattfinden um eine mit der i.v. PCA vergleichbare Wirkung zu erzeugen. Weitere Studien mit geeignetem Design werden benötigt, um dieses Ergebnis zu validieren.

Tabelle 17: Vor- und Nachteile der PCINA gegenüber der i.v. PCA

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> • Gute Analgesie • Einfache Bedienung, Aufbau und Wartung vom Gerätetypus abhängig • Freie Mobilität des Patienten • Nicht-invasiv 	<ul style="list-style-type: none"> • Bisher noch kein ideales Gerät für die Applikation verfügbar • Verringerte Bioverfügbarkeit • Irritationen der nasalen Mukosa mit Niesen, Reizung, Epistaxis • Maximales Volumen 2× 150 µl

Transpulmonale PCA

Auch transpulmonal kann eine PCA zur postoperativen Schmerztherapie stattfinden. Die Methode ist bisher nicht ausreichend untersucht. Es gibt zwar Hinweise, dass eine effiziente und schnellwirksame Schmerztherapie ähnlich der i.v. PCA möglich ist, randomisiert kontrollierte Vergleichsstudien stehen jedoch aus.

Ein Problem der transpulmonalen PCA ist, dass die Bioverfügbarkeit von transpulmonal applizierten Opioiden abhängig von der Inhalationsmethode stark schwanken kann (Thipphawong et al. 2003). Eine ausreichende Patientenschulung und eine Übung der Inhalationsmethode werden benötigt, um ein optimales Ergebnis zu erzielen. Standardisierte Vernebler erreichen lediglich Bioverfügbarkeiten um 5%-17%. Mit atemgesteuerten Inhalatoren kann in bisherigen Studien eine Steigerung der Bioverfügbarkeit auf 59%-100% erreicht werden (Thipphawong et al. 2003). Es gibt derzeit keine Inhalatorgeräte mit einstellbarer *Lockout*-Zeit, somit besteht ein potentiellendes Sicherheitsrisiko. Von Vorteil ist ein sehr schnelles Anfluten des Opioids, so dass schon 2 Minuten nach der Inhalation maximale Blutopioidspiegel auftreten können (Thipphawong et al. 2003). Die Verwendung einer Mischung aus freiem und liposomgekapselftem Fentanyl zur Inhalation kann durch einen langfristigen und einen kurzfristigen analgetischen Effekt dazu beitragen die Schmerztherapie effizienter zu gestalten (Clark et al. 2008). Langfristige Ergebnisse hierzu müssen abgewartet werden.

Tabelle 18: Vor- und Nachteile der transpulmonalen PCA gegenüber der i.v. PCA

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none">• Gute Analgesie• Freie Mobilität• Nicht- invasiv	<ul style="list-style-type: none">• Bioverfügbarkeit stark schwankend• Keine Lockout-Zeit• Nicht hinreichend erforscht

4.3 Prozesskostenanalyse

Die aufwendigen PCA-Verfahren bilden sich momentan nicht separat in dem auf pauschalierten Entgelten beruhenden DRG-System ab. Der für die "komplexe Akutschmerztherapie" eingerichtete OPS-Code 8-919 (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DMDI) 2010) macht zwar eine qualitativ hochwertige Leistungserbringung im Bereich der postoperativen Schmerztherapie transparent, jedoch wirkt er sich bei der Abrechnung nicht erlössteigernd auf das zu zahlende Entgelt aus (Stratmann et al. 2007). Dennoch ist es aufgrund von bestimmten Qualitätsaspekten wichtig, diese Leistungen trotzdem zu verschlüsseln. Es ist offensichtlich, dass Krankenhäuser bereits jetzt darauf achten müssen, mit den eingesetzten PCA-Verfahren eine ausgewogene Kosten-Nutzen-Relation zu erzielen.

Zurzeit liegen für die Kosten der postoperativen Schmerztherapie in Deutschland wenige aktuelle Studien vor. Existierende Studien zeigen zudem keine konsistente Datenlage. Es besteht eine breite Vorstellung zum Kostenspektrum, sodass einige Bereiche wie zum Beispiel der Personalaufwand bei der Berechnung der Prozesskosten nicht berücksichtigt werden (Stratmann et al. 2007).

Ein Review zur internationalen Prozesskostenanalysen der i.v. PCA stellt fest, dass die pflegerische Arbeitszeit bei deren Anwendung am ersten Behandlungstag eine halbe bis dreiviertel Stunde beträgt (Macario 2005). Die Ergebnisse der vorhergehenden Prozesskostenanalyse der i.v. PCA am Universitätsklinikum Marburg zeigten mit einer pflegerischen Personalbindungszeit von 34 Minuten passende Ergebnisse (Eberhart et al. 2009). Von diesen Ergebnissen ausgehend, zeigt die vorliegende Analyse eine erhebliche Senkung der pflegerischen Personalbindungszeit durch das iPATS auf 2 Minuten. Allerdings ist die Übertragbarkeit von Kosten des Gesundheitssystems von anderen Ländern nicht uneingeschränkt möglich, da die Gesundheitsstrukturen der einzelnen Länder erheblich differieren und hierdurch unterschiedliche Kostenstrukturen entstehen können (Stratmann et al. 2007). Auch kann zum Beispiel eine andere Aufgabenteilung zwischen ärztlichem und pflegerischem Personal bestehen, sodass eine Vergleichbarkeit der Personalbindungszeiten nicht möglich ist.

Die aus einem verringerten Personaleinsatz resultierenden potentiellen Kosteneinsparungen durch das iPATS können zwar nicht kurzfristig umgesetzt werden, eröffnen aber doch zahlreiche Optionen. Diese können von der Implementierung flexibler Arbeitszeitmodelle über den Abbau oder die Vermeidung von Überstunden, einer stärkeren Einbindung des ASD in den operativen Betrieb einer Klinik bis hin zu einer Ausweitung der Fallzahlen im ASD gehen.

Vergleicht man die erhobenen Prozesszeiten mit den geschätzten Werten von Eberhart et al. (Eberhart et al. 2009) dauerte die PCA mit dem iPATS mit 32 Minuten etwa 11 Minuten länger als zuvor angenommen. Die pflegerische Personalbindungszeit ist mit 2 Minuten allerdings konstant. Die Gründe für den Unterschied können vielfältig sein. Eine zu niedrig gewählte Fallzahl kann zu Überschätzung von Personalbindungszeiten durch einzelne Ausreißer bei der Erhebung der Prozesszeiten führen. Auch eine fehlende Routine bei der Behandlung mit dem iPATS kann begünstigen, dass Prozesse mehr Zeit in Anspruch nehmen, als sie es unter vielfach eingeübten Bedingungen täten. Bei der i.v. PCA als routinemäßig verwendetes Standardverfahren der PCA ist im Gegensatz nicht von solchen Problemen auszugehen.

Kritisch anzumerken ist weiterhin, dass in der vorliegenden Analyse von einer Schmerzdienst-Visite pro Tag postoperativer Schmerztherapie ausgegangen wurde, während die vorhergehenden Berechnungen an Hand von Schätzwerten (Eberhart et al. 2009) mit zwei Schmerzdienstvisiten pro Tag kalkuliert haben. Weiterhin wurde der Prozessschritt „Beschaffung“ (Materialwirtschaft) nicht mit erhoben. Dieser war nicht als zeitkritisch angesehen worden. Hierdurch kommt es jedoch zu einer gewissen Unterschätzung der vorliegenden Prozesszeiten im Vergleich.

Es ist weiterhin der Trend zu erkennen, dass das iPATS den Gesamtprozess vereinfacht und die Personalbindungszeiten im Vergleich mit der i.v. PCA (32 min vs. 70 min) (Eberhart et al. 2009) um mehr als die Hälfte gesenkt werden.

Durch dieses Einsparungspotential könnten einige Fixkosten (insb. Personal) in variable Kosten (z. B. Medikamente) überführt werden, was aus kaufmännischer Sicht im Allgemeinen einen Vorteil darstellt.

Mit Gesamtprozesskosten von 171 € ist der Prozess mit dem iPATS in der vorliegenden Analyse auf Grund der hohen Materialkosten dennoch 21 € pro Tag teurer als mit der i.v. PCA (150 €) (Eberhart et al. 2009). Der stark arztgetriebene Prozess der iPATS-Therapie bietet jedoch für die Zukunft weiteres Effizienzpotential durch die schrittweise Delegation von ausgewählten Tätigkeiten an das geschulte Pflegepersonal. Hierdurch wäre eine weitere Reduktion der Personalkosten zu erwarten.

Eine Reduzierung der Krankenhausaufenthaltsdauer ist aus wirtschaftlichen Gründen wünschenswert. In einer Studie konnten bei Behandlung mit dem iPATS 18,38% der Patienten innerhalb der ersten 72 Stunden entlassen werden, wohingegen es bei der i.v. PCA nur 8,75% waren. Die Studie nennt jedoch keine Gründe für diesen Unterschied, sodass er auch durch das Studiendesign oder weitere Faktoren begründet sein kann (Viscusi et al. 2004).

Im untersuchten Umfeld konnte gezeigt werden, dass das iPATS als ein Beispiel für eine relativ hochpreisige technische Innovation den Aufwand für ärztliches, pflegerisches Personal reduzierte. Insbesondere die Tatsache, dass das System als gebrauchsfertiges Einmalsystem vorlag, welches nur dem Aufbewahrungsort entnommen werden und direkt am Patienten appliziert werden muss, stellt hierfür einen wichtigen Faktor dar.

Die sich aufgrund des DRG-Umfeldes verändernden Bedingungen werden von stationären Leistungserbringern fordern, mit minimalen Ressourcen das bestmögliche Ergebnis in medizinischer und ökonomischer Hinsicht zu erzielen. Optimierte Prozesse bieten hierfür eine Basis, dieses Ziel zu erreichen. Die Untersuchung zeigt exemplarisch, dass das iPATS eine effiziente und ökonomische postoperative Schmerztherapie ermöglichen kann. Auch wenn eine tatsächliche Senkung der Prozesskosten durch das iPATS nicht dargestellt werden konnte, wurde dennoch gezeigt, dass durch die Senkung der Personalbindungszeiten Personalressourcen freigesetzt und Kosten gesenkt werden können. Bei der Entwicklung neuer technischer Innovationen können diese Erkenntnisse von großem Nutzen sein.

4.4 Fazit

Seit der Entwicklung der PCA konnten viele Fortschritte erreicht werden. Zahlreiche technische und medikamentöse Innovationen streben danach die PCA effektiver, einfacher und sicherer zu gestalten. Altbewährte Techniken wurden verbessert und neue Applikationsformen entwickelt, um einer „idealen“ PCA möglichst nahe zu kommen. Keine PCA-Methode kann allen Anforderungen gerecht werden, daher muss eine möglichst ausgewogene Balance zwischen Vor- und Nachteilen zu gefunden werden, um sich im individuellen Fall für eine der Methoden entscheiden zu können.

Das Entwicklungspotential für die PCA ist noch nicht ausgeschöpft. Besonders die nicht-invasiven Verfahren der PCA sind bisher noch nicht ausreichend untersucht. Es wird sich zeigen welche zukünftigen Innovationen weitere Verbesserungsmöglichkeiten bieten werden.

5 Zusammenfassung

5.1 Deutsche Zusammenfassung

Die Patientenkontrollierte Analgesie ist ein bewährtes Prinzip der postoperativen Schmerztherapie, welche es dem Patienten ermöglicht selbst den Zeitpunkt und die Häufigkeit einer Analgetikagabe zu bestimmen. Seit der Einführung der intravenösen Patientenkontrollierten Analgesie mit Opioiden in den siebziger Jahren des 20. Jahrhunderts ist zwar das Grundprinzip gleich geblieben, es wurde jedoch eine Vielfalt an unterschiedlichen, teils konkurrierenden Methoden der PCA-Anwendung entwickelt.

Diese Vielfalt erschwert die Therapieentscheidung im postoperativen Setting.

Diese Arbeit zeigt zunächst auf, welche Anforderungen eine „ideale“ PCA erfüllen muss, um eine bestmögliche Schmerztherapie zu gewährleisten. Darauffolgend wird ein umfassender Überblick über die unterschiedlichen etablierten und innovativen PCA-Verfahren gegeben, um anschließend in der Synthese die Vor- und Nachteile der einzelnen Methoden aufzeigen zu können.

Als ein Faktor, der die Therapieentscheidung beeinflussen kann, wurden des weiteren die ökonomischen Aspekte der Schmerztherapie näher beleuchtet, da diese in unserer vom Kostendruck geprägten Arbeitswelt eine immer größere Rolle spielen. Hierzu wurde eine Prozesskostenanalyse der Anwendung des iPATS (iontophoretisches transdermales Patientenkontrolliertes System), als Beispiel eines der innovativen PCA-Verfahren, erstellt.

Mit Hilfe qualitativer Experteninterviews mit Fachpersonal der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Marburg wurde zunächst ein Anforderungsprofil an die Patientenkontrollierte Analgesie erstellt. Das Interview erfolgte im offenen Stil, die Mitschriften wurden im Anschluss mit Hilfe eines Interviewleitfadens gesichtet, unter Beachtung der Fragestellung bewertet und die Anforderungen erfasst und sortiert.

In einem zweiten Schritt erfolgte eine ausführliche Literaturrecherche zum Thema Patientenkontrollierte Analgesie, deren Ziel es war, möglichst alle etablierten

Verfahren der PCA, aber auch neue, in Entwicklung begriffene Verfahren aufzuzeigen und deren Prinzipien, Wirkmechanismen und die bereits vorhandene Evidenz zu Wirksamkeit und Nebenwirkungen darzustellen.

Die Prozesskostenanalyse des iPATS erfolgte anhand von 22 Sequenzerhebungsbögen, die zur Dokumentation der Prozesszeiten der einzelnen Anwendungsschritte mit dem iPATS entwickelt worden waren. Die einzelnen Sequenzen wurden je ärztlichem oder pflegerischem Personal zugewiesen, sodass die Prozessbindungskosten anhand der erhobenen jeweiligen Arbeitszeiten und der zuordenbaren Personalkosten ermittelt werden konnten. Die Prozesskosten ergaben sich aus den Prozessbindungskosten und den Sachkosten für das iPATS.

Insgesamt wurden 13 unterschiedliche Anforderungen an die Patientenkontrollierte Analgesie identifiziert. Die in der Literaturrecherche identifizierten 3 invasiven und 5 nicht-invasiven PCA-Verfahren wurden hinsichtlich dieser Anforderungen näher betrachtet und zusammenfassend dargestellt. Kein PCA-Verfahren erfüllt alle gestellten Anforderungen, jedes bringt Vor- und Nachteile mit sich, sodass eine endgültige Aussage welches Verfahren das „Beste“ sei, weiterhin nicht möglich ist.

Für den Handlungsablauf mit dem iPATS konnte eine Gesamtpersonalbindungszeit von 32 Minuten ermittelt werden, die ärztliche Personalbindungszeit betrug hierbei 30 Minuten, die pflegerische 2 Minuten. Insgesamt wurden für die Personalbindungszeit Kosten von 36 € pro Behandlungstag ermittelt. Die Materialkosten betrugen insgesamt 135 € pro Tag, sodass sich die Gesamtprozesskosten auf 171 € pro Tag addierten.

Es ist festzustellen, dass ein Trend hin zur Entwicklung nicht-invasiver PCA-Verfahren, wie z. Bsp. dem iontophoretischen patientenkontrollierten transdermalen System, besteht. Diese können helfen verfahrenstypische Nebenwirkungen zu vermeiden, sind für den Patienten angenehm zu applizieren und fördern die postoperative Mobilität und damit Rehabilitation, da sie ohne behindernde Kabel und Geräte auskommen. Die invasiven, etablierten Verfahren wie z. Bsp. die epidurale PCA sind auf Grund ihrer bisher überlegenen analgetischen Wirksamkeit jedoch bisher nicht aus der postoperativen Schmerztherapie wegzudenken.

Für die Anwendung des iPATS konnte gezeigt werden, dass ein innovatives PCA-Verfahren helfen kann Arbeitszeit zu sparen und somit die Personalkosten für die

postoperative Schmerztherapie im Vergleich zur i.v. PCA zu reduzieren. Die Materialkosten des iPATS sind jedoch vergleichsweise hoch, sodass die Arbeitszeiterparnis dennoch nicht zu reduzierten Gesamtprozesskosten führt.

Die Herausforderung für die zukünftige Entwicklung der PCA besteht heute neben einer guten Schmerztherapie und vielen anderen Faktoren auch in der Prozessoptimierung zur Kostenreduktion bei steigendem Einfluss gesundheitsökonomischer Aspekte auf die Arbeit im stationären Alltag.

5.2 Englische Zusammenfassung (Summary)

Patient-controlled analgesia is a common principle in postoperative pain management. Since its early beginnings in the late seventies of the last century the main principle of patient-controlled analgesia has stayed the same: The patient controls his own pain therapy and determines frequency and time of application. Nevertheless, the methods of application of patient-controlled analgesia have changed a lot. There are many new and competing methods of patient-controlled analgesia. To decide for one or another PCA-method in a given individual postoperative situation is challenging. Each method has its advantages and disadvantages, which are examined in this doctoral thesis.

To begin with, this work elaborates on requirements to guaranty an “ideal” postoperative patient-controlled therapy. Afterwards a broad overview of different established and new PCA-methods is given in order to present the advantages and disadvantages of the different methods.

As one requirement, the economics of patient-controlled analgesia are further analyzed, as they will become even more important in the future, due to increasing costs and cut budgets. Therefore a cost-analysis of the process with iPATS (iontophoretic patient-activated transdermal system) was conducted as an example of a new and innovative PCA-method.

Using qualitative expert interviews with expert staff of the department of Anesthesia and Intensive care of the University Hospital Marburg, a profile of the standards of patient-controlled analgesia was defined. Employing an informal interview technique, corresponding requirements to PCA were deduced, evaluated, and clustered.

In a second step, a detailed literature review was conducted regarding the subject: “Patient-controlled Analgesia”. The literature review aimed to identify all the established methods of patient-controlled Analgesia, comprising new and not well established methods. Aspects of the review included a description, mechanisms of action and presenting evidence of effectiveness and side-effects.

Altogether 13 different requirements of patient-controlled analgesia were identified. Based on the literature review 3 invasive and 5 non-invasive methods of PCA were found. These were evaluated regarding the identified requirements and presented in a

synopsis. As none of the evaluated PCA-methods met all requirements, it was not possible to identify an “ideal” method.

Evaluating the economics of patient controlled analgesia was conducted via 22 sequence data entry forms to document the duration of each execution step with the iPATS. As the execution steps were related to the work processes of medical and nursing staff, the costs of relevant work processes could be evaluated via the collected work duration times and the particular personnel expenses. Further on, the overall process costs consists of work process costs and the material costs for the iPATS.

The duration of a single working process with the iPATS lasted 32 minutes, with employing medical staff for 30 minutes and nursing staff only 2 minutes. In summary cost staff labour costed 36 € per day of therapy. With material costs of 135 € per day, the overall process costs amounted to 171 € per day of treatment with the iPATS.

As a conclusion, a trend towards developing non invasive PCA-methods, e.g. iPATS, was observed. These can help to minimize side-effects that are due to the actual application method. Moreover, they are comfortable to apply by the patient and assist in postoperative mobility and rehabilitation, as no cables or other infrastructure is required. Nevertheless invasive, well established PCA-methods, like the epidural PCA, are still indispensable in certain situations due to their superior analgetic efficacy.

Regarding PCA methods it was shown, that innovative PCA methods, e.g. iPATS, reduced labour time and consequently personnel costs regarding postoperative pain management; contrary to intravenous PCA. Yet the overall process costs were even higher with the iPATS, as material costs of the iPATS treatment are comparatively high; counterbalancing the savings of labour time.

Besides comfortable and reliable pain therapy and other application related factors, the future challenge for developing new PCA treatments is posed by optimising treatment processes. Such optimisations aim to reduce treatment costs, conditioned upon economisation of hospital routines.

6 Literaturverzeichnis

- Alon, E., Jaquenod, M. & Schaeppi, B., 2003. Post-operative epidural versus intravenous patient-controlled analgesia. *Minerva Anestesiologica*, 69(5), pp.443-446.
- ALZA Corporation, 2002. Archivdaten. Amended final report: The safety and efficacy of electortranspor(E-Trans) fentanyl for the treatment of postoperative pain: a double-blind, single-center, placebo-controlled trial.
- Apfelbaum, J.L. et al., 2003. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesthesia and Analgesia*, 97(2), pp.534-40, table of contents.
- Ashburn, M.A. et al., 1993. Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of postoperative pain. *Anesthesia and Analgesia*, 76(2), pp.377-81.
- Austin, K.L., Stapleton, J.V. & Mather, L.E., 1980a. Multiple intramuscular injections: a major source of variability in analgesic response to meperidine. *Pain*, 8(1), pp.47-62.
- Austin, K.L., Stapleton, J.V. & Mather, L.E., 1980b. Relationship between blood meperidine concentrations and analgesic response: a preliminary report. *Anesthesiology*, 53(6), pp.460-466.
- AWMF, 2007. AWMF online - Leitlinie Schmerztherapie: perioperative und posttraumatische Schmerzen. Available at: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/041-001.htm> [Accessed August 19, 2008].
- Axelsson, K. et al., 2008. Intraarticular administration of ketorolac, morphine, and ropivacaine combined with intraarticular patient-controlled regional analgesia for pain relief after shoulder surgery: a randomized, double-blind study. *Anesthesia and Analgesia*, 106(1), pp.328-333, table of contents.
- Axelsson, K. et al., 2003. Patient-controlled regional analgesia (PCRA) with ropivacaine after arthroscopic subacromial decompression. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 47(8), pp.993-1000.
- Ballantyne, J.C. et al., 1993. Postoperative patient-controlled analgesia: meta-analyses of initial randomized control trials. *Journal of Clinical Anesthesia*, 5(3), pp.182-193.
- Banks, S. & Pavy, T., 2001. A portable, disposable device for patient-controlled epidural analgesia following Caesarean section: evaluation by patients and nurses. *The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 41(4), pp.372-375.
- Baxter, A.D., 1994. Respiratory depression with patient-controlled analgesia. *Canadian Journal of Anaesthesia = Journal Canadien D'anesthésie*, 41(2), pp.87-90.
- BGH, 1982. In *NJW*. p. S.2121.

- Block, B.M. et al., 2003. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 290(18), pp.2455-2463.
- Boezaart, A., 2006. Perineural infusion of local anesthetics. *Anesthesiology*, 104(4), pp.872-880.
- Boezaart, A.P. et al., 1999. A new technique of continuous interscalene nerve block. *Canadian Journal of Anaesthesia = Journal Canadien D'anesthésie*, 46(3), pp.275-281.
- Bourne, M.H. et al., 2010. Physical therapists' perceptions of ease of care in patients receiving 2 forms of analgesia after total hip arthroplasty. *Physical Therapy*, 90(5), pp.707-713.
- Breivik, H., 1998. Postoperative pain management: why is it difficult to show that it improves outcome? *European Journal of Anaesthesiology*, 15(6), pp.748-751.
- Breme, K., Altmeyen, J. & Taeger, K., 2000. Patientenkontrollierte Analgesie. *Der Schmerz*, 14(3), pp.137-145.
- Campbell, L., I.v.-related phlebitis, complications and length of hospital stay: 1. *British Journal of Nursing (Mark Allen Publishing)*, 7(21), pp.1304-6, 1308-12.
- Campbell, L., I.v.-related phlebitis, complications and length of hospital stay: 2. *British Journal of Nursing (Mark Allen Publishing)*, 7(22), pp.1364-6, 1368-70, 1372-3.
- Capdevila, X. et al., 2006. Effect of patient-controlled perineural analgesia on rehabilitation and pain after ambulatory orthopedic surgery: a multicenter randomized trial. *Anesthesiology*, 105(3), pp.566-573.
- Carr, D. & Goudas, L., 1999. Acute pain. *Lancet*, 353(9169), pp.2051-2058.
- Cashman, J.N. & Dolin, S.J., 2004. Respiratory and haemodynamic effects of acute postoperative pain management: evidence from published data. *British Journal of Anaesthesia*, 93(2), pp.212-223.
- Cegla, T.H. et al., 2003. [Postoperative pain therapy with tilidin and tilidin retard as an oral patient-controlled analgesia after uncomplicated myocardial revascularization]. *Schmerz (Berlin, Germany)*, 17(2), pp.110-116.
- Cephalon, 2007. Actiq - Fachinformation.
- Chan, V. et al., 2004. Self-Titrated Aerosolized Liposome-Encapsulated Fentanyl Results in Rapid Onset and Sustained Analgesia Following ACL Knee Surgery. *Anaesthesiology*, 101(A77).
- Chelly, J.E. et al., 2004. The safety and efficacy of a fentanyl patient-controlled transdermal system for acute postoperative analgesia: a multicenter, placebo-controlled trial. *Anesthesia and Analgesia*, 98(2), pp.427-33, table of contents.

- Chumbley, G.M., Hall, G.M. & Salmon, P., 1999. Why do patients feel positive about patient-controlled analgesia? *Anaesthesia*, 54(4), pp.386-389.
- Clark, A.J. et al., 2008. Aerosolized free and liposome-encapsulated Fentanyl(AeroLEFTM) via pulmonary administration allows patients with moderate to severe post-surgical acute pain to self-titrate to effective analgesia. Available at: http://ym.e-axis.com/upload_files/AeroLEF_Ph2a_APS2008.pdf.
- Coluzzi, P.H., 1997. Oral patient-controlled analgesia. *Seminars in Oncology*, 24(5 Suppl 16), pp.S16-35-42.
- Coluzzi, P.H. et al., 2001. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain*, 91(1-2), pp.123-130.
- Conley, S., 2006. An Oral PCA Device for Breakthrough Pain in Oncology Patients. *US Oncological Disease*.
- Dahlström, B. et al., 1982. Patient-controlled analgesic therapy, Part IV: pharmacokinetics and analgesic plasma concentrations of morphine. *Clinical Pharmacokinetics*, 7(3), pp.266-279.
- Dale, O., Hjortkjaer, R. & Kharasch, E.D., 2002. Nasal administration of opioids for pain management in adults. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 46(7), pp.759-770.
- Dallison, A., 1991. Self administration of oral pain relief. *Nursing*, 4(35), pp.30-31.
- Darwish, M., Hamed, E. & Messina, J., 2010. Fentanyl buccal tablet for the treatment of breakthrough pain: pharmacokinetics of buccal mucosa delivery and clinical efficacy. *Perspectives in Medicinal Chemistry*, 4, pp.11-21.
- Dauri, M. et al., 2003. Comparison of epidural, continuous femoral block and intraarticular analgesia after anterior cruciate ligament reconstruction. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 47(1), pp.20-25.
- Deutsche interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie(DIVS), 2009. S3-Leitlinie "Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen."
- Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information(DMDI), 2010. Operationen- und Prozedurenschlüssel, internationale Klassifikation der Prozeduren in der Medizin (OPS). Available at: <http://www.dmdi.de/> [Accessed October 26, 2010].
- Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V., 2010. Chronik. Available at: http://www.ebm-netzwerk.de/wir_ueber_uns/chronik [Accessed October 2, 2010].
- Diener, H.-C., 2008. Die Schmerztherapie: Interdisziplinäre Diagnose- und Behandlungsstrategien- mit Zugang zum Elsevier-portal, Elsevier,Urban&FischerVerlag, p.293

- Dolin, S.J., Cashman, J.N. & Bland, J.M., 2002. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *British Journal of Anaesthesia*, 89(3), pp.409-423.
- Eberhart, L. et al., 2009. Prozesskostenanalyse in der postoperativen Schmerztherapie-Vergleich der i.v. PCA mit einem nicht-invasiven iontophoretischen, patienten-aktivierten, transdermalen System. *Anästhesiologie & Intensivmedizin*, 11, p.699.
- EMA, 2009. Assessment Report for IONSYS. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000612/WC500089934.pdf.
- EMA, 2005. IONSYS, Scientific discussion. Available at: http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/ionSYS/ionSYS_H-612-A20-0013-AR.pdf.
- EMA, 2008. Questions and answers on the recommendation to suspend the marketing authorisation of Ionsys. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/11/WC500014766.pdf.
- Erolçay, H. & Yüceyar, L., 2003. Intravenous patient-controlled analgesia after thoracotomy: a comparison of morphine with tramadol. *European Journal of Anaesthesiology*, 20(2), pp.141-146.
- Farrar, J.T. et al., 1998. Oral transmucosal fentanyl citrate: randomized, double-blind, placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute*, 90(8), pp.611-616.
- Farrar, J.T. et al., 2010. A Novel 12-Week Study, with Three Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Periods to Evaluate Fentanyl Buccal Tablets for the Relief of Breakthrough Pain in Opioid-Tolerant Patients with Noncancer-Related Chronic Pain. *Pain Medicine (Malden, Mass.)*, 11(8), pp.1313-72.
- Ferrante, F.M. et al., 1988. A statistical model for pain in patient-controlled analgesia and conventional intramuscular opioid regimens. *Anesthesia and Analgesia*, 67(5), pp.457-461.
- Filos, K.S. & Lehmann, K.A., 1999. Current concepts and practice in postoperative pain management: need for a change? *European Surgical Research. Europäische Chirurgische Forschung. Recherches Chirurgicales Européennes*, 31(2), pp.97-107.
- Fredman, B. et al., 2000. The analgesic efficacy of patient-controlled ropivacaine instillation after Cesarean delivery. *Anesthesia and Analgesia*, 91(6), pp.1436-1440.
- Fredman, B. et al., 2001. Bupivacaine wound instillation via an electronic patient-controlled analgesia device and a double-catheter system does not decrease postoperative pain or opioid requirements after major abdominal surgery. *Anesthesia and Analgesia*, 92(1), pp.189-193.

- Fredrickson, M.J., Krishnan, S. & Chen, C.Y., 2010. Postoperative analgesia for shoulder surgery: a critical appraisal and review of current techniques. *Anaesthesia*, 65(6), pp.608-624.
- Gan, T.J. et al., 2003. Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia and Analgesia*, 97(1), pp.62-71, table of contents.
- Ganapathy, S. et al., 2000. Elastomeric pumps for ambulatory patient controlled regional analgesia. *Canadian Journal of Anaesthesia = Journal Canadien D'anesthésie*, 47(9), pp.897-902.
- Gaus, W., 2005. Dokumentations- und Ordnungslehre: Theorie und Praxis des Information Retrieval, Springer pp.215-35.
- Gläser, J. & Laudel, G., 2009. Experteninterviews und qualitative Inhaltsanalyse: Als Instrumente rekonstruierender Untersuchungen, VS Verlag, pp.111-96.
- Grass, J.A., 2005. Patient-controlled analgesia. *Anesthesia and Analgesia*, 101(5 Suppl), pp.S44-61.
- Grond, S. et al., 2007. Iontophoretic transdermal system using fentanyl compared with patient-controlled intravenous analgesia using morphine for postoperative pain management. *British Journal of Anaesthesia*, 98(6), pp.806-15.
- Grond, S., Jage, J. & Van Aken, H., 2008. Postoperative pain management. Application of an iontophoretic patient-activated transdermal system. *Der Anaesthesist*, 57(7), pp.704-10.
- Grond, S., Bornhövd, K. & Van Aken, H., Prinzipien der postoperativen Schmerztherapie – nicht-invasive PCA mit IONSYS® 2008th ed., Georg Thieme Verlag pp. 28-59.
- Gupta, A. et al., 2002. Postoperative pain relief using intermittent injections of 0.5% ropivacaine through a catheter after laparoscopic cholecystectomy. *Anesthesia and Analgesia*, 95(2), pp.450-456, table of contents.
- Gupta, S. et al., 2005. Effects of application site and subject demographics on the pharmacokinetics of fentanyl HCl patient-controlled transdermal system (PCTS). *Clinical Pharmacokinetics*, 44 Suppl 1, pp.25-32.
- Hallett, A. et al., 2000. Patient-controlled intranasal diamorphine for postoperative pain: an acceptability study. *Anaesthesia*, 55(6), pp.532-539.
- Halpern, S.H. & Carvalho, B., 2009. Patient-Controlled Epidural Analgesia for Labor. *Anesthesia & Analgesia*, 108(3), pp.921 -928.
- Hartrick, C.T. et al., 2006. Fentanyl iontophoretic transdermal system for acute-pain management after orthopedic surgery: a comparative study with morphine intravenous patient-controlled analgesia. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 31(6), pp.546-54.
- Heck, M. & Fresenius, M., 2007. Repetitorium Anästhesiologie: Für die Facharztprüfung und das Europäische Diplom, Springer, p.360.

- Hicks, R.W. et al., 2008. Medication errors involving patient-controlled analgesia. *American Journal of Health-System Pharmacy: AJHP: Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 65(5), pp.429-40.
- Higgins, M.J., Asbury, A.J. & Brodie, M.J., 1991. Inhaled nebulised fentanyl for postoperative analgesia. *Anaesthesia*, 46(11), pp.973-976.
- Höhne, C., Donaubaue, B. & Kaisers, U., 2004. [Opioids during anesthesia in liver and renal failure]. *Der Anaesthesist*, 53(3), pp.291-303.
- Horn, S.D. et al., 2002. Association between patient-controlled analgesia pump use and postoperative surgical site infection in intestinal surgery patients. *Surgical Infections*, 3(2), pp.109-118.
- <http://www.dimdi.de/static/de/db/dbinfo/cdsr93.htm>, 2010. Cochrane Database of Systematic Reviews.
- <http://www.dimdi.de/static/de/db/dbinfo/me66.htm>, 2010. MEDLINE.
- Hudcova, J. et al., 2006. Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*, (4), p.CD003348.
- Iskandar, H. et al., 1998. Analgesia using continuous axillary block after surgery of severe hand injuries: self-administration versus continuous injection. *Annales Françaises D'anesthésie Et De Réanimation*, 17(9), pp.1099-1103.
- Jage, J. & Heid, F., 2006. Anesthesia and analgesia in addicts: basis for establishing a standard operating procedure. *Der Anaesthesist*, 55(6), pp.611-628.
- Jage, J., Tryba, M. & Neugebauer, E., 2005. Postoperative Schmerztherapie - eine interdisziplinäre Notwendigkeit. *Deutsches Ärzteblatt*, 102(6).
- Janssen-Cilag International N.V., Belgien, 2007. Fachinformation zu IOSYS, Stand Dezember 2007.
- Jones, L., 1987. Patient-controlled oral analgesia. *Orthopaedic Nursing / National Association of Orthopaedic Nurses*, 6(1), pp.38-41.
- Karpman, R.R., Bontrager, J. & Quinn, P., 1989. Pain clinic #12. The use of a self-administration system for oral analgesics on an orthopaedic service. *Orthopaedic Review*, 18(1), pp.120-122.
- Kastanias, P., Snaith, K.E. & Robinson, S., 2006. Patient-controlled oral analgesia: a low-tech solution in a high-tech world. *Pain Management Nursing: Official Journal of the American Society of Pain Management Nurses*, 7(3), pp.126-132.
- Keohane, C.A. et al., 2005. Intravenous medication safety and smart infusion systems: lessons learned and future opportunities. *Journal of Infusion Nursing: The Official Publication of the Infusion Nurses Society*, 28(5), pp.321-328.
- Kothe-Zimmermann, H., 2006. Prozesskostenrechnung und Prozessoptimierung im Krankenhaus: Eine Praxisanleitung in sieben Schritten 1st ed., Kohlhammer, pp.13-21.

- Lamnek, S., 2005. Qualitative Sozialforschung: Lehrbuch, BeltzPVU, pp.329-402.
- Lavand'Homme, P. & De Kock, M., 1998. Practical guidelines on the postoperative use of patient-controlled analgesia in the elderly. *Drugs & Aging*, 13(1), pp.9-16.
- Lehmann, K.A., Abu-Shibika, M. & Horrichs-Haermeyer, G., 1990. Postoperative pain therapy with 1-methadone and metamizole. A randomized study within the scope of intravenous on-demand analgesia. *Anästhesie, Intensivtherapie, Notfallmedizin*, 25(2), pp.152-159.
- Lichter, J.L. et al., 1999. The relative potency of oral transmucosal fentanyl citrate compared with intravenous morphine in the treatment of moderate to severe postoperative pain. *Anesthesia and Analgesia*, 89(3), pp.732-738.
- Lindley, P., Pestano, C.R. & Gargiulo, K., 2009. Comparison of postoperative pain management using two patient-controlled analgesia methods: nursing perspective. *Journal of Advanced Nursing*, 65(7), pp.1370-1380.
- Litman, R.S. & Shapiro, B.S., 1992. Oral patient-controlled analgesia in adolescents. *Journal of Pain and Symptom Management*, 7(2), pp.78-81.
- Liu, S.S., Allen, H.W. & Olsson, G.L., 1998. Patient-controlled epidural analgesia with bupivacaine and fentanyl on hospital wards: prospective experience with 1,030 surgical patients. *Anesthesiology*, 88(3), pp.688-695.
- Liu, S.S. & Wu, C.L., 2007. Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: a systematic update of the evidence. *Anesthesia and Analgesia*, 104(3), pp.689-702.
- Macario A., 2005. Systematic Literature Review of the Economics of Intravenous Patient-Controlled Analgesia. *Pharmacy and Therapeutics*, 30, pp.392-399.
- Macintyre, P.E., 2001. Safety and efficacy of patient-controlled analgesia. *British Journal of Anaesthesia*, 87(1), pp.36-46.
- Maki, D.G., Kluger, D.M. & Crnich, C.J., 2006. The Risk of Bloodstream Infection in Adults With Different Intravascular Devices: A Systematic Review of 200 Published Prospective Studies. *Mayo Clinic Proceedings*, 81(9), pp.1159 - 1171.
- Marinova, B., 2010. Das demoskopische Interview: Qualitatives und quantitatives Verfahren, GRIN Verlag, pp.7-10.
- Marlowe, S., Engstrom, R. & White, Paul F., 1989. Epidural patient-controlled analgesia (PCA): an alternative to continuous epidural infusions. *Pain*, 37(1), pp.97-101.
- Mathieu, N. et al., 2006. Intranasal sufentanil is effective for postoperative analgesia in adults. *Canadian Journal of Anaesthesia = Journal Canadien D'anesthésie*, 53(1), pp.60-66.
- Mattia, C. & Coluzzi, F., 2007. Acute postoperative pain management: focus on iontophoretic transdermal fentanyl. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 3(1), pp.19-27.

- Mattia, C. et al., 2010. Efficacy and safety of fentanyl HCl iontophoretic transdermal system compared with morphine intravenous patient-controlled analgesia for postoperative pain management for patient subgroups. *European Journal of Anaesthesiology*, 27(5), pp.433-440.
- Mieg, H.A. & Näf, M., 2005. *Experteninterviews (2. Aufl.)* 2nd ed., ETH Zürich: Institut für Mensch-Umwelt-Systeme(HES), pp. 8-25.
- Minkowitz, H.S. et al., 2007. Efficacy and safety of the fentanyl iontophoretic transdermal system (ITS) and intravenous patient-controlled analgesia (IV PCA) with morphine for pain management following abdominal or pelvic surgery. *Pain Medicine (Malden, Mass.)*, 8(8), pp.657-68.
- Møiniche, S. et al., 1999. A systematic review of intra-articular local anesthesia for postoperative pain relief after arthroscopic knee surgery. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 24(5), pp.430-437.
- Moodie, J.E. et al., 2008. The Safety and Analgesic Efficacy of Intranasal Ketorolac in Patients with Postoperative Pain. *Anesthesia & Analgesia*, 107(6), pp.2025-2031.
- Murphy, D.B., McCartney, C.J. & Chan, V.W., 2000. Novel analgesic adjuncts for brachial plexus block: a systematic review. *Anesthesia and Analgesia*, 90(5), pp.1122-1128.
- Mystakidou, K. et al., 2007. Oral transmucosal fentanyl citrate in cancer pain management: a practical application of nanotechnology. *International Journal of Nanomedicine*, 2(1), pp.49-54.
- Ng, H.-P. et al., 2006. Efficacy of intra-articular bupivacaine, ropivacaine, or a combination of ropivacaine, morphine, and ketorolac on postoperative pain relief after ambulatory arthroscopic knee surgery: a randomized double-blind study. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 31(1), pp.26-33.
- Ng, K.F. et al., 1998. Increased nausea and dizziness when using tramadol for postoperative patient-controlled analgesia (PCA) compared with morphine after intraoperative loading with morphine. *European Journal of Anaesthesiology*, 15(5), pp.565-570.
- Osborne, R.J., Joel, S.P. & Slevin, M.L., 1986. Morphine intoxication in renal failure: the role of morphine-6-glucuronide. *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*, 292(6535), pp.1548-1549.
- Panchal, S.J. et al., 2007. System-related events and analgesic gaps during postoperative pain management with the fentanyl iontophoretic transdermal system and morphine intravenous patient-controlled analgesia. *Anesthesia and Analgesia*, 105(5), pp.1437-41, table of contents.
- Pasero, C., 2000. Oral patient-controlled analgesia. *The American Journal of Nursing*, 100(3), p.24.

- Payne, R. et al., 2001. Long-term safety of oral transmucosal fentanyl citrate for breakthrough cancer pain. *Journal of Pain and Symptom Management*, 22(1), pp.575-583.
- Pearl, M.L. et al., 2002. A randomized controlled trial of early oral analgesia in gynecologic oncology patients undergoing intra-abdominal surgery. *Obstetrics & Gynecology*, 99(5 Part 1), p.704.
- Pennington, P. et al., 2009. Patients' assessment of the convenience of fentanyl HCl iontophoretic transdermal system (ITS) versus morphine intravenous patient-controlled analgesia (IV PCA) in the management of postoperative pain after major surgery. *Pain Management Nursing: Official Journal of the American Society of Pain Management Nurses*, 10(3), pp.124-133.
- Perry, F. et al., 1994. Role of psychological factors in postoperative pain control and recovery with patient-controlled analgesia. *The Clinical Journal of Pain*, 10(1), pp.57-63; discussion 82-85.
- Picard, P.R. et al., 1997. Analgesic efficacy of peripheral opioids (all except intra-articular): a qualitative systematic review of randomised controlled trials. *Pain*, 72(3), pp.309-318.
- Portenoy, R.K. et al., 2007. Fentanyl buccal tablet (FBT) for relief of breakthrough pain in opioid-treated patients with chronic low back pain: a randomized, placebo-controlled study. *Current Medical Research and Opinion*, 23(1), pp.223-233.
- Portenoy, R.K. et al., 2006. A randomized, placebo-controlled study of fentanyl buccal tablet for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. *The Clinical Journal of Pain*, 22(9), pp.805-811.
- Power, I., 2007. Fentanyl HCl iontophoretic transdermal system (ITS): clinical application of iontophoretic technology in the management of acute postoperative pain. *British Journal of Anaesthesia*, 98(1), pp.4-11.
- Pschowski, R. & Motsch, J., 2008. Die postoperative Schmerztherapie. *WMW Wiener Medizinische Wochenschrift*, 158(21), pp.603-609.
- PubMed, 2010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?otool=hebis>.
- Ranasinghe, J.S., Lee, A.J. & Birnbach, D.J., 2008. Infection associated with central venous or epidural catheters: how to reduce it? *Current Opinion in Anaesthesiology*, 21(3), pp.386-390.
- Rasmussen, S. et al., 2004. Increased flexion and reduced hospital stay with continuous intraarticular morphine and ropivacaine after primary total knee replacement: open intervention study of efficacy and safety in 154 patients. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 75(5), pp.606-609.
- Rawal, N. et al., 1998. Postoperative patient-controlled local anesthetic administration at home. *Anesthesia and Analgesia*, 86(1), pp.86-89.

- Rawal, N. et al., 2006. Pain relief following breast augmentation surgery: a comparison between incisional patient-controlled regional analgesia and traditional oral analgesia. *European Journal of Anaesthesiology*, 23(12), pp.1010-1017.
- Rawal, N., 2007. Postoperative pain treatment for ambulatory surgery. *Best Practice & Research. Clinical Anaesthesiology*, 21(1), pp.129-148.
- Rawal, N. et al., 2002. Patient-controlled regional analgesia (PCRA) at home: controlled comparison between bupivacaine and ropivacaine brachial plexus analgesia. *Anesthesiology*, 96(6), pp.1290-1296.
- Reihnsaus, E., Waldbaur, H. & Seeling, W., 2000. Spinal epidural abscess: a meta-analysis of 915 patients. *Neurosurgical Review*, 23(4), pp.175-204; discussion 205.
- Robinson, S.L., Rowbotham, D.J. & Mushambi, M., 1992. Electronic and disposable patient-controlled analgesia systems. A comparison of the Graseby and Baxter systems after major gynaecological surgery. *Anaesthesia*, 47(2), pp.161-163.
- Rosati, J. et al., 2007. Evaluation of an oral patient-controlled analgesia device for pain management in oncology inpatients. *The Journal of Supportive Oncology*, 5(9), pp.443-448.
- Rothschild, J.M. et al., 2005. A controlled trial of smart infusion pumps to improve medication safety in critically ill patients. *Critical Care Medicine*, 33(3), pp.533-540.
- Sathyan, G., Jaskowiak, J., et al., 2005. Characterisation of the pharmacokinetics of the fentanyl HCl patient-controlled transdermal system (PCTS): effect of current magnitude and multiple-day dosing and comparison with IV fentanyl administration. *Clinical Pharmacokinetics*, 44 Suppl 1, pp.7-15.
- Sathyan, G., Zomorodi, K., et al., 2005. The effect of dosing frequency on the pharmacokinetics of a fentanyl HCl patient-controlled transdermal system (PCTS). *Clinical Pharmacokinetics*, 44 Suppl 1, pp.17-24.
- Schleppers, A. et al., 2005. Analyse der IST-Kosten Anästhesie in deutschen Krankenhäusern. *Anaesthesiol Intensivmed*, 1, p.23–28.
- Sechzer, P.H., 1990. Patient-controlled analgesia (PCA): a retrospective. *Anesthesiology*, 72(4), pp.735-736.
- Siemens Medical Solutions - Global Solutions Consulting - Personal Cost Benchmarking, 2010. Universitätskliniken in Deutschland, Anästhesie, interne Datenbank.
- Silvasti, M. et al., 2000. Comparison of intravenous patient-controlled analgesia with tramadol versus morphine after microvascular breast reconstruction. *European Journal of Anaesthesiology*, 17(7), pp.448-455.
- Simpson, D.M. et al., 2007. Fentanyl buccal tablet for the relief of breakthrough pain in opioid-tolerant adult patients with chronic neuropathic pain: a multicenter,

- randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical Therapeutics*, 29(4), pp.588-601.
- Singelyn, F.J. & Gouverneur, J.M., 1999. Postoperative analgesia after total hip arthroplasty: i.v. PCA with morphine, patient-controlled epidural analgesia, or continuous "3-in-1" block?: a prospective evaluation by our acute pain service in more than 1,300 patients. *Journal of Clinical Anesthesia*, 11(7), pp.550-554.
- Singelyn, F.J., Seguy, S. & Gouverneur, J.M., 1999. Interscalene brachial plexus analgesia after open shoulder surgery: continuous versus patient-controlled infusion. *Anesthesia and Analgesia*, 89(5), pp.1216-1220.
- Slatkin, N.E. et al., 2007. Fentanyl buccal tablet for relief of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with cancer-related chronic pain. *The Journal of Supportive Oncology*, 5(7), pp.327-334.
- Stamer, U. et al., 2002. Postoperative Schmerztherapie in Deutschland Ergebnisse einer Umfrage. *Der Anaesthetist*, 51(4), pp.248-257.
- Standl, T., 2007. Combined spinal-epidural anaesthesia for pain relief in obstetric patients. *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie: AINS*, 42(5), pp.342-349.
- Standl, T. & Gottschalk, A., 2007. Epidural anesthesia: step by step to success. *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie: AINS*, 42(2), pp.90-99.
- Stoker, D.G. et al., 2008. Analgesic efficacy and safety of morphine-chitosan nasal solution in patients with moderate to severe pain following orthopedic surgery. *Pain Medicine (Malden, Mass.)*, 9(1), pp.3-12.
- Stratmann, L. et al., 2007. Kosten der patientenkontrollierten Analgesie (PCA) im Rahmen des postoperativen Schmerzmanagements in Deutschland. *Der Schmerz*, 21(6), pp.514-521.
- Striebel, H.W., Oelmann, T., Spies, C., Rieger, A., et al., 1996a. Patient-controlled intranasal analgesia: a method for noninvasive postoperative pain management. *Anesthesia and Analgesia*, 83(3), pp.548-51.
- Striebel, H.W., Oelmann, T., Spies, C., Rieger, A., et al., 1996b. Patient-controlled intranasal analgesia: a method for noninvasive postoperative pain management. *Anesthesia and Analgesia*, 83(3), pp.548-51.
- Striebel, H.W., Olmann, T., Spies, C. & Brummer, G., 1996. Patient-controlled intranasal analgesia (PCINA) for the management of postoperative pain: a pilot study. *Journal of Clinical Anesthesia*, 8(1), pp.4-8.
- Striebel, H.W., Römer, M., Kopf, A., et al., 1996. Patient controlled oral analgesia with morphine. *Canadian Journal of Anaesthesia = Journal Canadien D'anesthésie*, 43(7), pp.749-753.

- Striebel, H.W. et al., 1998. Quantifying oral analgesic consumption using a novel method and comparison with patient-controlled intravenous analgesic consumption. *Anesthesia and Analgesia*, 86(5), pp.1051-1053.
- Suttman, H. et al., 1988. Patient-controlled analgesia. A technical toy or a contribution to the treatment of pain? *Der Anaesthetist*, 37(8), pp.543-550.
- Svensen, K.B. et al., 2005. Breakthrough pain in malignant and non-malignant diseases: a review of prevalence, characteristics and mechanisms. *European Journal of Pain (London, England)*, 9(2), pp.195-206.
- Syed, S. et al., 2006. Morphine overdose from error propagation on an acute pain service. *Canadian Journal of Anaesthesia = Journal Canadien D'anesthésie*, 53(6), pp.586-590.
- Tamsen, A. et al., 1982. Patient-controlled analgesic therapy, Part II: Individual analgesic demand and analgesic plasma concentrations of pethidine in postoperative pain. *Clinical Pharmacokinetics*, 7(2), pp.164-175.
- Taxis, K. & Barber, N., 2004. Incidence and severity of intravenous drug errors in a German hospital. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 59(11), pp.815-7.
- Thipphawong, J.B. et al., 2003. Analgesic efficacy of inhaled morphine in patients after bunionectomy surgery. *Anesthesiology*, 99(3), pp.693-700; discussion 6A.
- Toussaint, S. et al., 2000. Patient-controlled intranasal analgesia: effective alternative to intravenous PCA for postoperative pain relief. *Canadian Journal of Anaesthesia = Journal Canadien D'anesthésie*, 47(4), pp.299-302.
- Tramèr, M.R. & Walder, B., 1999. Efficacy and adverse effects of prophylactic antiemetics during patient-controlled analgesia therapy: a quantitative systematic review. *Anesthesia and Analgesia*, 88(6), pp.1354-1361.
- U.S. Food and Drug Administration, 2008. Safety alert for fentanyl buccal tablets. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*, 22(1), p.47.
- Ulsenheimer, K., 1997. Die rechtliche Verpflichtung zur postoperativen Schmerztherapie. *Der Anaesthetist*, 46(0), p.S138-S142.
- Vadivelu, N., Mitra, S. & Narayan, D., 2010. Recent advances in postoperative pain management. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 83(1), pp.11-25.
- Vallejo, M.C. et al., 2007. Epidural labor analgesia: continuous infusion versus patient-controlled epidural analgesia with background infusion versus without a background infusion. *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society*, 8(12), pp.970-975.
- Vintar, N. et al., 2002. Incisional self-administration of bupivacaine or ropivacaine provides effective analgesia after inguinal hernia repair. *Canadian Journal of Anaesthesia = Journal Canadien D'anesthésie*, 49(5), pp.481-486.
- Vintar, N., Rawal, N. & Veselko, M., 2005. Intraarticular patient-controlled regional anesthesia after arthroscopically assisted anterior cruciate ligament

reconstruction: ropivacaine/morphine/ketorolac versus ropivacaine/morphine. *Anesthesia and Analgesia*, 101(2), pp.573-578, table of contents.

- Viscusi, E.R., 2007. Emerging treatment modalities: balancing efficacy and safety. *American Journal of Health-System Pharmacy: AJHP: Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 64(6 Suppl 4), p.S6-S11.
- Viscusi, E.R., 2008. Patient-controlled drug delivery for acute postoperative pain management: a review of current and emerging technologies. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 33(2), pp.146-58.
- Viscusi, E.R. et al., 2004. Patient-controlled transdermal fentanyl hydrochloride vs intravenous morphine pump for postoperative pain: a randomized controlled trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 291(11), pp.1333-41.
- Viscusi, E.R. et al., 2006. An iontophoretic fentanyl patient-activated analgesic delivery system for postoperative pain: a double-blind, placebo-controlled trial. *Anesthesia and Analgesia*, 102(1), pp.188-94.
- Viscusi, E.R. & Schechter, L.N., 2006. Patient-controlled analgesia: Finding a balance between cost and comfort. *American Journal of Health-System Pharmacy: AJHP: Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 63(8 Suppl 1), pp.S3-13; quiz S15-6.
- Viscusi, E.R. et al., 2007. The safety and efficacy of fentanyl iontophoretic transdermal system compared with morphine intravenous patient-controlled analgesia for postoperative pain management: an analysis of pooled data from three randomized, active-controlled clinical studies. *Anesthesia and Analgesia*, 105(5), pp.1428-36, table of contents.
- Walder, B., Schafer, M., Henzi, I. & Tramèr, M R, 2001a. Efficacy and safety of patient-controlled opioid analgesia for acute postoperative pain. A quantitative systematic review. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 45(7), pp.795-804.
- Walder, B., Schafer, M., Henzi, I. & Tramèr, M R, 2001b. Efficacy and safety of patient-controlled opioid analgesia for acute postoperative pain. A quantitative systematic review. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 45(7), pp.795-804.
- Werawatganon, T. & Charuluxananan, S., 2005. Patient controlled intravenous opioid analgesia versus continuous epidural analgesia for pain after intra-abdominal surgery. In The Cochrane Collaboration & T. Werawatganon, eds. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Available at: <http://www2.cochrane.org/reviews/en/ab004088.html> [Accessed February 27, 2011].
- Wicker S, Gottschalk R, Rabenau HF, 2007. Gefährdungen durch Nadelstichverletzungen: Betrachtung aus arbeitsmedizinischer und virologischer Sicht. *Deutsches Ärzteblatt*, (104), p.A3102-A3107.

- Wikimedia Commons, 2010a. Patient-controlled analgesia infusion pump for epidural administration. Available at: <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:PCA-01.JPG>.
- Wikimedia Commons, 2010b. PCA-Pumpe zur intravenösen Administration. Available at: <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:PCA-02.JPG> [Accessed April 10, 2011].
- Woodhouse, A. & Mather, L.E., 1997. Nausea and vomiting in the postoperative patient-controlled analgesia environment. *Anaesthesia*, 52(8), pp.770-775.
- Wu, C.L. et al., 2005. Efficacy of postoperative patient-controlled and continuous infusion epidural analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia with opioids: a meta-analysis. *Anesthesiology*, 103(5), pp.1079-1088; quiz 1109-1110.
- Zarth, R., Ehmer, M. & Sittig, H.-B., 2007. [Oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough pain. Results of a non-interventional study (NIS)]. *Schmerz (Berlin, Germany)*, 21(6), pp.545-552.
- Zink, W. et al., 2007. Myotoxicity of local anaesthetics: experimental myth or clinical truth? *Der Anaesthesist*, 56(2), pp.118-127.

7 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: WHO Stufen-Schema für die Schmerztherapie.....	6
Abbildung 2: Verringerung der Prozessschritte bis zur Analgesie durch PCA. Vergleich konventioneller (personalgesteuerter) Analgesie (oben) gegenüber der PCA (unten)...	8
Abbildung 3: Verhältnis der Plasma-Opioidkonzentration zur Schmerzstärke Man beachte den starken Anstieg der Analgesie bei nur geringer Änderung der Opioidkonzentration (Grass 2005).	10
Abbildung 4: Vergleich der Plasmaopioidspiegel bei intermittierender Bolusgabe durch das Pflegepersonal und der Gabe von regelmäßigen kleinen PCA Boli. Der graue Bereich stellt die angestrebte Opioidkonzentration dar. Grafik adaptiert nach Grass (Grass 2005).....	11
Abbildung 5: Prozessmodell der Therapie mit der i.v. PCA, Identifikation von Prozessschritten	23
Abbildung 6: Prozessmodell der Therapie mit IONSYS®, Identifikation von Prozessschritten	23
Abbildung 7: Zeitaufwand der PCA mit dem iPATS gegenüber der i.v. PCA (Eberhart et al. 2009) mit freundlicher Genehmigung von Prof. L. Eberhart.....	25
Abbildung 8: Schematische Darstellung einer modernen PCA-Pumpe zur i.v. PCA.....	36
Abbildung 9: Beispiel für eine i.v. PCA-Pumpe zur Administration von Morphin-Sulfat (Wikimedia Commons 2010b)	37
Abbildung 10: Beispiel für eine PCEA-Pumpe zur Administration von Fentanyl-Citrat und Bupivacain (Wikimedia Commons 2010a)	45
Abbildung 11: IONSYS®, Seite mit Hautkontakt, links: Hydrogel-Anode, rechts: Hydrogel-Kathode, rote Lasche zur Entfernung des Systems vom Patienten und zur Trennung der Komponente	58

Abbildung 12: Aufkleben des iPATS am Oberarm des Patienten (Mit freundlicher Genehmigung von Prof. L. Eberhart).....	61
Abbildung 13: Anteil der Therapieabbrecher infolge unzureichender Therapie (Mattia & F. Coluzzi 2007)	63
Abbildung 14: Bewertung im Patient Global Assessment (Grond, S. et al. n.d.)	64
Abbildung 15: Kostenentwicklung bei einer Anwendung des iPATS über einen Zeitraum von bis zu 3 Tagen	82

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auflistung der geführten Interviews mit Beschreibung von Datum, Uhrzeit, Position des Befragten und Dauer des Gesprächs	16
Tabelle 2: Zuordnung der Aktivitäten zu den Teilprozessebenen.....	25
Tabelle 3: Beispiel der Programierung einer PCA mit Tramadol, Piritramid oder Morphin bei Patienten mit durchschnittlichem Analgetikabedarf. Die Bolusrate beschreibt die Infusionsgeschwindigkeit (Diener 2008).	39
Tabelle 4: Leitlinien zur Prophylaxe von PONV beim Vorhandensein von Risikofaktoren nach Gan et al. (Gan et al. 2003)	41
Tabelle 5: Beispiel für die Einstellung der Parameter für die PCEA (Grass 2005)	44
Tabelle 6: Beispiel für die Einstellung der Parameter bei einer perineuralen PRCA (A. Boezaart 2006).....	52
Tabelle 7: Zuordnung der Personalbindungszeiten zu den einzelnen Arbeitsschritten. Aufschlüsselung nach Sequenzerhebungsbögen	80
Tabelle 8: Zuordnung der Personalbindungszeiten zu den einzelnen Arbeitsschritten. Aufschlüsselung nach Teilprozessebenen	81
Tabelle 9: Anwendung des Anforderungsprofils auf die invasiven PCA-Verfahren.....	83
Tabelle 10: Anwendung des Anforderungsprofils auf die nicht-invasiven PCA-Verfahren	86
Tabelle 11: Vor- und Nachteile der i.v. PCA gegenüber der konventionellen Analgesie	97
Tabelle 12: Vor- und Nachteile der PCEA gegenüber der i.v. PCA	99
Tabelle 13: Vor- und Nachteile der PCRA gegenüber der i.v. PCA	101
Tabelle 14: Vor und Nachteile der PCA mit iPATS gegenüber der i.v. PCA	104

Tabelle 15: Vor- und Nachteile der PCoA gegenüber der i.v. PCA	106
Tabelle 16: Vor- und Nachteile der transmukosalen PCA gegenüber der i.v. PCA	107
Tabelle 17: Vor- und Nachteile der PCINA gegenüber der i.v. PCA.....	108
Tabelle 18: Vor- und Nachteile der transpulmonalen PCA gegenüber der i.v. PCA.....	109

9 Glossar

ASD	Akutschmerzdienst
CEI	Continuous Epidural Infusion (kontinuierliche epidurale Infusion)
FBT	Fentanyl Buccal Tablet
iPATS	iontophoretisches Patienten-Aktiviertes Transdermales System
i.v. PCA	intravenöse Patientenkontrollierte Analgesie
MSIR	Morphinsulfate Immediate Release
OFTC	Oral Fentanyl Citrate
PCA	Patientenkontrollierte Analgesie
PCEA	Patientenkontrollierte epidurale Analgesie
PCINA	Patientenkontrollierte intranasale Analgesie
PCRA	Patientenkontrollierte regionale Analgesie
PCoA	Patientenkontrollierte orale Analgesie
PGA	Patient Global Assessment
VAS	Visuelle Analog-Skala

10 Anhang

10.1 Sequenzerhebungsbögen

A) PCA mit IONSYS

Bitte tragen Sie neben den einzelnen Schritten die entsprechende Dauer in Sekunden ein. Sollte die Sequenz nicht korrekt sein, korrigieren Sie bitte diese.

Material	Sequenz	Schritt	Dauer in Sekunden	
			Arzt	Pflege
	1	Indikationsstellung für IONSYS () nach Bedarf () nach Standard		
	2	BTM Schlüssel besorgen		
	3	IONSYS aus BTM-Schrank entnehmen		
	4	BTM-Dokumentation		
	5	IONSYS testen/ Funktionskontrolle		
	6	Wegezeit zum Patienten		
	7	IONSYS entpacken/ Verpackung entsorgen		
	8	Patient vorbereiten (Haut entfetten, Haare entfernen usw.)		
	9	IONSYS am Patienten aufkleben		
	10	Patient in den Gebrauch von IONSYS einführen		
	11	Dokumentation in Patientenakte		
	12	Dokumentation auf PCA-Protokoll		
	13	Info Schmerzdienst		
	14	Übergabe des Patienten an Station (nur schmerzrelevanter Teil der Übergabe/Schmerzübergabe)		
	15			

B) Schmerzdienst-Visite(n)

Bitte tragen Sie neben den einzelnen Schritten die entsprechende Dauer in Sekunden ein. Sollte die Sequenz nicht korrekt sein, korrigieren Sie bitte diese. Bitte markieren Sie weiterhin, ob es sich um eine reguläre Visite oder einen außerordentlichen Besuch aufgrund von **technischen Problemen** handelt.

() Reguläre Visite - Visten Nr. _____

Außerordentliche Visite

() Problembehebung (z.B. Alarm) _____

() Visite im Dienst und/oder Wochenende

Datum/Uhrzeit: _____

Material	Sequenz	Schritt	Dauer in Sekunden	
			Arzt	Pflege
	1	Wegezeit zur Station		
	2	Arrangement der Patientenakte/ Schmerzdienstprotokoll		
	3	Wegezeit zum Patienten		
	4	Patientenbegrüßung und Erläuterungen		
	5	Evaluation des VAS		
	6	Überprüfung IONSYS und Verbrauch		
falls zutreffend	7	() Technisches Problem *		
falls zutreffen	8	Abfrage : Intervention durch Station nötig (Alarm, ...)		
	9	Dokumentation Patientenakte/ Schmerzdienstprotokoll		
	10	Wegezeiten zur Rückgabe der Patientenakte		
	11	() Rückkehrzeit () Wegezeit zur nächsten Station		

C) Abbau/Therapieende

Bitte tragen Sie neben den einzelnen Schritten die entsprechende Dauer in Sekunden ein. Sollte die Sequenz nicht korrekt sein, korrigieren Sie bitte diese. Bitte markieren Sie weiterhin, ob es sich um einen Abbau während der regulären Visite handelt oder ein außerordentlicher Besuch notwendig war, da Pumpen im Aufwachraum fehlten.

- () **Abbau während regulärer Visite**
- () **Abbau bei außerordentlichen Besuch**
- () **Abbau im Dienst und/oder Wochenende**

Datum/Uhrzeit: _____

Material	Sequenz	Schritt	Dauer in Sekunden	
			Arzt	Pflege
	1	Wegezeit zur Station		
	2	Arrangement der Patientenakte		
	3	Wegezeit zum Patienten		
	4	Patientenbegrüßung und Erläuterungen		
	5	Behandlungsende/Entfernen von IONSYS		
	6	Beurteilung Hautzustand		
	7	Entsorgung IONSYS (Medikament/Batterie)		
	8	Dokumentation (Patientenakte/Schmerzprotokoll)		
	9	Wegezeiten zur Rückgabe der Patientenakte		
	10	() Rückkehrzeit zum AWR () Wegezeit zur nächsten Station		

*) Falls eine technische Probleme, skizzieren Sie bitte untenstehend die fehlenden Schritte (z. B. IONSYS gelöst, Alarm, ...)

11 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrerinnen und Lehrer an der Philipps-Universität Marburg waren die Damen und Herren:

Alter, Arnold, Aumüller, Barth, Blaser, Basler, Bauer, Baum, Baumann, Becker, Berger, Braun, Cetin, Czubayko, Daut, Dabrock, Dettmeyer, Eberhardt, Feuser, Fuchs-Winkelmann, Gerdes, Görg, Grundmann, Grzeschik, Gudermann, Hadji, Hermann-Lingen, Hanschmann, Hertl, Hilt, Hoffmann, Jungclas, Kann, Klaus, Klose, Koolman, Krieg, Kroll, Lang, Lenz, Lill, Lohoff, Löffler, Lüers, Maisch, Maier, Mann, Martin, Mittag, Moll, Moosdorf, Müller, Müller-Brüsselbach, Mutters, Neubauer, Oertel, Pagenstecher, Plant, Renz, Richter, Röhm, Rothmund, Schäfer, Schmidt, Schneider, Seitz, Steiniger, Suske, Tibesku, Vogelmeier, Wagner, Weihe, Werner, Westermann, Wulf.

12 Danksagung

Ich möchte mich bei allen Personen bedanken, die mich in vielfältiger Weise unterstützt haben und zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Leopold Eberhart für die Überlassung des Themas und für die freundliche Unterstützung und wissenschaftliche Beratung während der Fertigstellung dieser Arbeit.

Danken möchte ich weiterhin Herrn Tilo Koch und Herrn Jan Saupt aus der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin des Universitätsklinikum der Philipps-Universität Marburg für die logistische Hilfe, Unterstützung bei der Durchführung der Datenerhebung und Überlassung der Sequenzfragebögen zur Modifikation für das iPATS.

Bei der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der Philipps-Universität Marburg bedanke ich mich bei allen Mitarbeitern auf den Stationen für die Mitarbeit und Geduld.

Danken möchte ich meinem Freund Daniel für sein Verständnis und die liebevolle Unterstützung.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Eltern für Ihren bedingungslosen Rückhalt danken. Ich danke Ihnen, dass sie mir meinen bisherigen Weg ermöglicht haben mich immer ermutigt und motiviert haben und so zum Gelingen dieser Arbeit entscheidend beigetragen haben.

